

RENALE EFFEKTE VON DOPAMIN BEI GESUNDEN
ERWACHSENEN UNTER BESONDERER BERÜCK-
SICHTIGUNG DER RENALEN EXKRETION VON
CALCIUM UND PHOSPHAT

RICHARD RÖTZER

1985

*Diss
München*

Aus dem
Institut für Anaesthesiologie der Universität München
Direktor: Prof. Dr. K. Peter

RENALE EFFEKTE VON DOPAMIN BEI GESUNDEN ERWACHSENEN UNTER
BESONDERER BERÜCKSICHTIGUNG DER RENALEN EXKRETION VON
CALCIUM UND PHOSPHAT

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
an der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

Vorgelegt von
Richard Rötzer
aus
München
1985

Mit Genehmigung des Fachbereiches Medizin der
Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. med. U. Finsterer

Mitberichterstatter: Prof. Dr. med. K. Peter

Dekan: Prof. Dr. med. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 7. Nov. 1985

Meinen Eltern
in Dankbarkeit
gewidmet

Vorwort

Ich danke Herrn Prof. Dr. med. K. Peter für die freundliche Überlassung des Themas und die großzügige Bereitstellung der Mittel zur Durchführung der vorliegenden Arbeit.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. med. U. Finsterer für die unermüdliche und tatkräftige Unterstützung der Arbeit, seine stets wertvolle Kritik sowie die persönliche Betreuung.

Schließlich sei ein herzliches Dankeschön gerichtet an die freundlichen Assistentinnen des Forschungslabors am Institut für Anaesthesiologie, Frau Inge Fottner, Frau Ursula Göttler, Frau Siegrid Schiffelholz, Frau Petra Arnold, Frau Dagmar Ciossek und Frau Elfi Fischer für ihre sachkundige Hilfe bei der Durchführung der Laboranalysen und bei der mühevollen Anfertigung der Abbildungen.

Inhaltsverzeichnis

Seite

1.	Einleitung	1
2.	Material und Methode	5
2.1.	Probanden	5
2.2.	Versuchsablauf	5
2.3.	Parameter und Meßmethodik	9
2.4.	Berechnungen	12
2.5.	Darstellung der Befunde	14
2.6.	Das theoretische Konzept der renalen Phosphatschwelle ($TmPO_4/GFR$)	16
2.7.	Plasmavolumenmessung mit dem Azofarbstoff Evans-Blue	19
3.	Ergebnisse	23
3.1.	Systemische Effekte von Dopamin	23
3.2.	Wasserbilanz	25
3.3.	Osmolaritäten und abgeleitete Größen	33
3.4.	Inulin und Harnstoff	45
3.5.	Kreatinin	51
3.6.	Natrium	58
3.7.	Glukose und Kalium	66
3.8.	Phosphat	73
3.9.	Calcium	81
3.10.	pH-Werte, Haemoglobin, Haematokrit, Plasmaproteinkonzentration	90
3.11.	Ergebnisse der Plasmavolumenmessung mit Evans-Blue	95

4.	Diskussion	101
4.1.	Dopamin: Synthese und Abbau	101
4.2.	Rezeptoren, haemodynamische Effekte und Dosierung	102
4.3.	Inulin versus Kreatinin als Maß der GFR	105
4.4.	Wasserbilanz, Harnkonzentrierung und Tonicität des Körperwassers unter Dopamin	110
4.5.	Veränderungen des Plasmavolumens (PV) und der intravasalen Proteinmenge (IVP) unter Dopamin	122
4.6.	Renale Natriumexkretion unter Dopamin	127
4.7.	Renale Kaliumexkretion und Plasmakaliumspiegel	132
4.8.	Plasmacalcium und renale Calciumexkretion unter dem Einfluß von Dopamin	134
4.9.	Phosphat	150
4.9.1.	Einige Vorbemerkungen zur Physiologie	150
4.9.2.	Wesentliche Faktoren, die den tubulären Phosphattransport beeinflussen	157
4.9.3.	Wirkt Dopamin phosphaturisch?	165
5.	Zusammenfassung	189
6.	Literaturverzeichnis	198



Digitized by the Internet Archive
in 2026

1. Einleitung

Im Herbst 1979 wurde in der Intensivstation des Instituts für Anaesthesiologie der Universität München im Klinikum Großhadern ein kleines Labor zur besseren Überwachung des Wasser- und Elektrolythaushaltes und der Nierenfunktion unserer Intensivpatienten eingerichtet. Im Rahmen einer Studie an polytraumatisierten Patienten ergab sich als Nebenbefund einer diesbezüglichen Arbeit von SCHIED (145) eine vorübergehende Hypophosphataemie in den ersten Tagen nach schwerem Trauma, wie sie z.B. auch von anderen Autoren für die frühe postoperative Phase oder nach Verbrennungen beschrieben wurde (47, 102, 107, 144, 154). In der Regel dürfte diese passagere posttraumatische Hypophosphataemie klinisch bedeutungslos sein, und eine exogene Phosphatzufuhr wird erst zum Zeitpunkt der anabolen Phase nötig. Unter den ungünstigen Vorzeichen einer praetraumatischen Phosphatdepletion oder eines massiven extra-intrazellulären Shifts könnte jedoch in der frühen Phase nach dem Trauma eine so profunde und/oder langdauernde Hypophosphataemie auftreten, daß durch eine Störung der Leukozyten- (35), Thrombozyten- (167) und Erythrozytenfunktion (79, 89, 103, 104, 156), sowie der Funktion von ZNS (49, 131, 149, 165), Myokard (55, 129) und Skelettmuskulatur (23, 54, 90) durchaus lebensbedrohliche Zustände eintreten könnten, die eine sofortige Phosphatsubstitution erforderlich machten.

Somit ist nach schwerem Trauma einerseits eine möglichst lückenlose Überwachung des Phosphatspiegels und eine differenzierte Diagnostik und kritische Würdigung der renalen Behandlung von Phosphat wünschenswert, andererseits wird eine kausale Therapie der posttraumatischen Hypophosphataemie

erst durch hinreichende Aufklärung der Mechanismen der gestörten renalen Phosphatregulation ermöglicht. BETZ arbeitete in unserem Labor unlängst in dieser Richtung weiter, und ein wesentliches Ergebnis seiner Studie war die Feststellung, daß die entscheidende pathogenetische Ursache für praktisch alle von ihm beobachteten Fälle einer posttraumatischen Hypophosphataemie in einer Absenkung der renalen Phosphatschwelle (TmPO_4/GFR , siehe unten) zu suchen war. Gleichzeitig untersuchte er den Einfluß von Parathormon und Cortisol auf die posttraumatische Hypophosphataemie, wobei er zwischen Serum-PTH-Spiegel und Absenkung der renalen Phosphatschwelle keine, zwischen Cortisol und TmPO_4/GFR nach schwerem Trauma nur eine äußerst lockere Beziehung feststellen konnte (17).

Somit ist die typische Absenkung von TmPO_4/GFR in der frühen posttraumatischen Phase ursächlich bisher noch nicht geklärt, in Betracht kommen aber eine Reihe weiterer Faktoren, die diesbezüglich in der Literatur bisher nur spärlich erwähnt wurden, wie z.B. Katecholamine, Prostaglandine, Calcitonin, Glukagon, Vitamin D und seine Metabolite.

CUCHE et al. (36) zeigten eine phosphaturische Wirkung von Dopamin, unabhängig von der Wirkung von PTH und Cortisol. Da Dopamin einmal als exogen zugeführtes Katecholamin auf Grund seiner positiv inotropen sowie speziellen renalen Effekte eine weite therapeutische Anwendung bei Traumapatienten findet, zum anderen im Sinne der frühen posttraumatischen Aggressionsphase endogen als Vorstufe von Noradrenalin und Adrenalin in bedeutender Menge freigesetzt werden könnte, lag es nahe, sich mit dieser

Substanz hinsichtlich ihrer renalen Effekte eingehender zu beschäftigen. Wir erstellten daher die Hypothese, daß im Rahmen der allgemeinen hormonalen Umstellung nach Trauma auch endogenes Dopamin vermehrt in der Niere wirksam wird und daraus eine Absenkung der Phosphatschwelle resultieren könnte.

Gegenstand der vorliegenden Untersuchung ist somit primär die Prüfung dieser Hypothese über die renalen Effekte einer typischen Dopamindosis an gesunden freiwilligen Probanden. Wir richteten unsere Aufmerksamkeit ferner auf die Serumkonzentrationen von Gesamtcalcium und-ionisiertem Calcium sowie auf die renale Calciumexkretion, da diuretisch wirkende Substanzen in Verbindung mit der Natriurese auch calciurisch wirken können (63) und dies unseres Wissens für Dopamin bisher noch nicht geprüft wurde. Schließlich war für uns unter der Annahme einer negativen Natrium- und Wasserbilanz unter Dopamin noch die eventuelle Abnahme des Plasmavolumens von Interesse, das wir mit der Evans-Blue-Methode bestimmten.

Proband Nr.	Alter (Jahre)	Größe (cm)	Gewicht (kg)	BSA (m ²)	Sollwerte	
					C _{Kreat} (ml/min)	Kreat-Ex (g/24 h)
1	30	175	75	1,90	125,0	1,77
2	40	179	62	1,75	108,6	1,61
3	45	183	93	2,15	129,5	1,95
4	36	172	74	1,87	118,9	1,67
5	26	184	73	1,95	131,2	1,91
6	27	179	65	1,81	121,1	1,75
7	23	175	63	1,76	120,3	1,70
8	43	182	75	1,95	118,9	1,77
9	23	180	75	1,93	132,0	1,89
10	32	180	68	1,86	121,0	1,76
11	28	188	72	1,94	131,0	1,94
Median	30	180	73	1,90	121,1	1,77

Tab. 1: Anthropometrische Daten und Sollwerte der Probanden;
 Sollwert C_{Kreat} nach ROWE et al. (143);
 Sollwert Kreat-Ex nach TURNER und COHN (158);
 (Formeln siehe 2.4.).

2. Material und Methode

2.1. Probanden

Wir führten unsere Experimente an 11 gesunden männlichen Freiwilligen aus dem Klinikbereich (Ärzte, Pfleger, Studenten) durch, die sich für jeweils zwei Versuche zur Verfügung stellten und über mögliche Komplikationen aufgeklärt waren. Unsere Probanden unterlagen keinerlei Diätrestriktionen. Sie erschienen lediglich nüchtern am jeweiligen Versuchsmorgen. Die anthropometrischen Daten wie Alter, Gewicht, Körpergröße und -oberfläche sind im einzelnen der Tab. 1 (S. 4) zu entnehmen. Der Altersumfang reichte von 23 bis 45 Jahren, der Altersmedian lag bei 30 Jahren. Das mittlere Körpergewicht betrug 75 kg und die mittlere Körperoberfläche 1,90 m². In Tab. 1 sind ferner die Sollwerte für Kreatininclearance und Kreatininexkretion angegeben. Den Sollwert für die Kreatininclearance berechneten wir nach der Formel (siehe 2.4.) von ROWE et al. (143); der Median für das Kollektiv der von uns untersuchten Probanden betrug 125,3 ml/min. Den Sollwert für die Kreatininexkretion bestimmten wir anhand der Formel von TURNER und COHN (158). Als Median ergaben sich 1,77 g/24 h.

2.2. Versuchsablauf

Abb. 1 (S. 6) zeigt den Versuchsablauf in schematischer Darstellung. Nach Eintreffen der Probanden gegen 7.30 Uhr baten wir sie, die Blase zu entleeren. Anschließend ver-

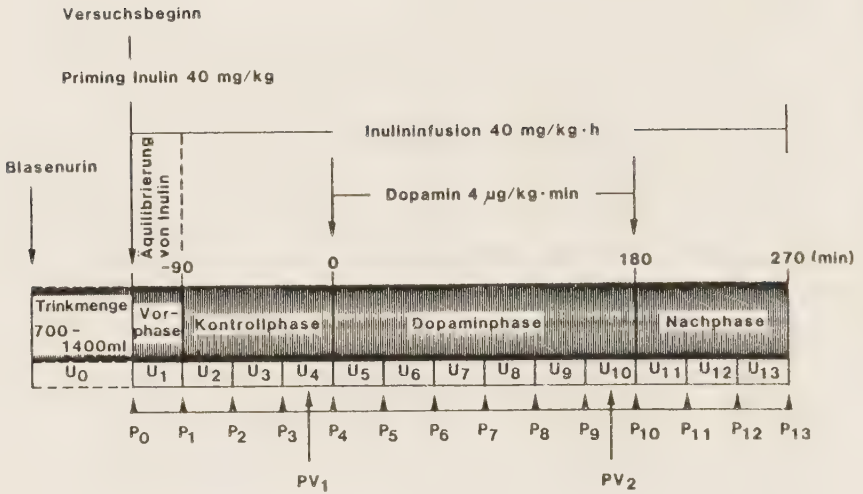


Abb. 1: Schematische Darstellung des Versuchsablaufs.
Erläuterung siehe Text.

suchten sie, durch Trinken von mindestens 700 ml Mineralwasser innerhalb eines Zeitraumes von etwa einer halben Stunde eine ausreichende Diurese in Gang zu setzen. In der Zwischenzeit legten wir an den Armen zwei peripher-venöse Zugänge, eine "Entnahme-" bzw. eine "Infusionskanüle" (Abbocath). Den Beginn des eigentlichen Versuchs unter Zeitnahme und Ruhebedingungen bestimmte der Proband jeweils selbst durch Produzieren einer initialen Menge Urins, die wir U_0 nannten. Dabei war der benötigte Zeitraum bis zum Versuchsbeginn individuell sehr verschieden (zwischen 30 und 90 Minuten) und ebenso schwankte die initial benötigte Wasserzufuhr zwischen 700 und 1400 ml. Auf Grund dieser individuellen Schwankungen und einer angenommenen Kontamination durch den Nachturin verzichteten wir bei der Auswertung jeweils auf den Initialurin U_0 . Die Folgezeit unterteilten wir in 13 Meßperioden von jeweils 30 Minuten ($U_1 - U_{13}$), sodaß der gesamte Versuchsablauf eine Zeitdauer von 6 1/2 Stunden zuzüglich individueller Vorphase in Anspruch nahm. Die Probanden hielten während der gesamten Versuchsdauer Bettruhe ein und standen nur zum Wasserlassen auf. Die Blase wurde jeweils im Abstand von 30 Minuten spontan entleert. Zuvor entnahmen wir jeweils ca. 12 ml Blut zur Bestimmung aller gewünschten Parameter und ersetzten dies durch ein gleiches Volumen isotoner Kochsalzlösung. Um eine ausreichende Diurese nach Erreichen eines steady state in Gang zu halten, gaben wir den Probanden pro halbe Stunde ein Glas Mineralwasser (230 ml) zu trinken. Unmittelbar nach Gewinnung des Initialurins U_0 wurden etwa 40 mg/kg einer 5%-igen Inulinlösung in 5% Glukose (Inutest^R, Fa. Laevo-san) als Bolus intravenös appliziert (Primingdosis), und anschließend wurde über die gesamte Versuchszeit mittels einer kalibrierten Motorpumpe eine konstante Infusion von

etwa 40 mg/kg x h Inulin als 5%-ige Lösung fortgeführt. Daraus resultierten Plasmaspiegel, die im Bereich zwischen 25 und 45 mg/100 ml lagen, wobei in den Einzelexperimenten nur geringe Schwankungen auftraten. Die ersten 30 Minuten nach der Primingdosis galten als Äquilibrier- oder Vorphase (U_1), die folgenden 30 Minuten-Perioden ($U_2 - U_4$) legten wir als Kontrollphase des eigentlichen Dopaminversuchs fest. Gleichzeitig mit dem Inulin infundierten wir durch eine kalibrierte Motorpumpe über ein Y-Stück in die gleiche Vene 5%-ige Glukoselösung mit einer Pumpgeschwindigkeit von 10 ml/h. Am Ende der Kontrollphase ($U_2 - U_4$) wurde die Glukoselösung für die folgenden drei Stunden ($U_5 - U_{10}$) durch eine Lösung von 50 mg Dopamin in 50 ml 5%-iger Glukoselösung ersetzt und der Vorschub der Motorpumpe so justiert, daß möglichst exakt eine Dosierung von 4,0 μ g/kg x min. resultierte. Als anschließende Nachphase von 1 1/2 Stunden wurde für drei Meßperioden ($U_{11} - U_{13}$) anstelle von Dopamin nochmals eine Glukoselösung zugeführt. Der Versuch war also in Vor- und Kontroll-, Dopamin- und Nachphase unterteilt.

Jeweils in der Meßperiode vor Beginn bzw. Ende der Dopamininfusion führten wir Bestimmungen des Plasmavolumens mit dem Azo-Farbstoff Evans-Blue durch. Dazu entnahmen wir in der Mitte der entsprechenden 30 Minuten-Periode ca. 5 ml Blut zur Bestimmung des "Leerwerts". Unmittelbar darauf injizierten wir über einen Dreiwegehahn in der Infusionsleitung 15 - 18 ml einer 0,1 %-igen Evans-Blue-Lösung, wobei zuvor die Spritze leer und nach Füllung mit Farbstoff auf einer Präzisionswaage gewogen worden war. Die Spritze wurde mit 5 %-iger Glukoselösung sorgfältig gespült bis der gesamte Farbstoff in das Venensystem entleert war. Die nach 10 Minuten entnommene Vergleichsblut-

probe für "gefärbtes Plasma" war identisch mit der regelmäßig alle 30 Minuten entnommenen Blutprobe vor der Miktation. (Nähere Einzelheiten zur Bestimmung des Plasmavolumens mit Evans-Blue werden unter 2.7. erläutert.)

Der geschilderte Versuchsablauf wurde mit jedem Probanden nach einigen Wochen in derselben Anordnung wiederholt, wobei jedoch statt Dopamin ausschließlich Glukoselösung gepumpt wurde. Somit stellte jeder Proband in einem Leerversuch nochmals seine eigene Kontrolle dar. Kurz vor und während der Dopamininfusion erfolgten eine Überwachung des Elektrokardiogramms und regelmäßige Kontrollen des Blutdrucks nach der Riva-Rocci-Methode. In einigen Fällen kam es zu geringfügigen lokalen Komplikationen in Form einer peripheren Venenreizung. Wir mußten daher einmal während der zwei letzten Meßperioden auf die Inulinzufuhr verzichten.

2.3. Parameter und Meßmethodik

Zur Messung des ionisierten Calciums im Vollblut entnahmen wir aus der "Entnahmekanüle" jeweils 2 ml Blut in Spritzen, deren Konus mit calcifiziertem Heparin (Fa. Radiometer, Kopenhagen) versehen war.

Zur Bestimmung der übrigen Parameter entnahmen wir 10 ml Blut in normal heparinisierten Spritzen.

Nach Bestimmung von Haemoglobin und Haematokrit wurde das Vollblut sofort zentrifugiert und das Plasma abpipettiert. Der Urin wurde in kalibrierten Meßzylindern aufgefangen, das Volumen bestimmt und eine Probe zur Weiterverarbeitung ent-

nommen. Den Urin von drei zusammengehörigen Perioden (U_{2-4} , U_{5-7} , U_{8-10} , U_{11-13}) sammelten wir jeweils und entnahmen davon ebenfalls eine Probe. Die gemessenen Werte aus diesen Sammelurinen stimmten hervorragend mit den von uns errechneten Mittelwerten der jeweiligen 30 Minuten-Urine überein und dienten uns als interne Kontrolle für die Qualität unserer Messung.

Im einzelnen führten wir folgende Messungen durch:

a) Osmolarität von Plasma und Urin (Gefrierpunktserniedrigung, Osmometer, Fa. Advanced Instruments);

b) Natrium- und Kaliumkonzentration in Plasma und Urin (Flammenfotometer, Fa. IL);

c) Harnstoff-, Kreatinin- und Glukosekonzentration in Plasma und Urin (Harnstoff-, Kreatinin- und Glukose-analyzer 919, Fa. IL).

Harnstoff wurde enzymatisch nach der Urease-Glutamat-Dehydrogenasemethode, Glukose nach der Trinderreaktion (Oxydase-Peroxydase) bestimmt. Kreatinin wurde anfangs durch den Autoanalyzer mit kinetischer Zwei-Minuten-Messung (Jaffe-Reaktion mit Pikrinsäure) bestimmt. Nachdem wir jedoch mit der Autoanalyzermethode ein für uns nicht erklärbares stetiges Absinken der Plasmakreatininwerte im Laufe der ersten Experimente feststellten, gingen wir auf eine manuelle Methode der Kreatininmessung im Plasma (Jaffe-Reaktion mit Enteiweißung, Fa. Boehringer) über.

d) Anorganisches Phosphat in Plasma und Urin (Molybdatmethode, Fa. Merck, Spektralfotometer Super-Scan 3, Fa. Varian);

- e) ionisiertes Calcium im Vollblut (ionenselektive Elektrode, ICA I, Fa. Radiometer, Kopenhagen). Das Gerät mißt die aktuellen Werte von pH und Aktivität des ionisierten Calciums im Vollblut. Gleichzeitig führt es eine Korrektur der aktuellen Calciumaktivität auf pH = 7,40 durch. Wir verwendeten ausschließlich diese auf pH = 7,40 korrigierten Werte.
- f) Gesamtcalcium im Plasma (Atomabsorption, Atomabsorptionsspektrofotometer 323, Fa. Perkin-Elmer);
- g) Haemoglobinkonzentration im Vollblut (Cyanhaemoglobinmethode, Fotometer Eppendorf, PCP 121);
- h) Haematokritbestimmung (Mikrohaematokritmethode, Ablesung von Doppelmessungen mit Schublehre);
- i) Plasmaproteinkonzentration (Biuretmethode, Fa. Merck, Fotometer Eppendorf, PCP 121);
- j) Inulinkonzentration in Plasma und Urin (Anthronmethode mit Enteiweißung, Spektralfotometer Super-Scan 3, Fa. Varian).
Das Anthronreagens bildet bei 55° C und einer Reaktionsdauer von 10 Minuten mit Inulin einen blaugrünen Farbkomplex, der sich bei 620 bzw. 635 nm messen läßt.
- k) Bestimmung des Azofarbstoffes Evans-Blue im Plasma (Spektralfotometer Super-Scan 3, Fa. Varian); Einzelheiten siehe unter 2.7.

2.4. Berechnungen

Die Wasserbilanz ergab sich als Differenz zwischen Flüssigkeitszufuhr und renaler Exkretion, wobei wir auf der Einfuhrseite neben der Trinkmenge das zugeführte Infusionsvolumen der Inulin-, Glukose- und Dopaminlösungen berücksichtigten. Flüssigkeitsverluste durch perspiratio insensibilis wurden vernachlässigt. Die entnommene Blutmenge wurde im Interesse einer ausgeglichenen Bilanz jeweils exakt durch isotone Kochsalzlösung ersetzt.

Das Harnzeitvolumen errechnete sich als

$$UV = \frac{30 \text{ min} - \text{Harnvolumen}}{30 \text{ min}} \text{ (ml/min)}.$$

Die osmolare Clearance wurde als Produkt des Verhältnisses von osmolarer Urin- bzw. Plasmakonzentration und dem Harnzeitvolumen bestimmt:

$$C_{\text{osmol}} = U_{\text{osmol}}/P_{\text{osmol}} \times UV \text{ (ml/min)}.$$

Bei einer $U_{\text{osmol}}/P_{\text{osmol}}$ -Relation von 1 entspricht die osmolare Clearance dem Harnzeitvolumen. Ein Wert für $U_{\text{osmol}}/P_{\text{osmol}}$ kleiner als 1 bedeutet Wasserdiurese, wobei ein Teil des Harnzeitvolumens als "osmotisch freies Wasser" ausgeschieden wird:

$$C_{\text{H}_2\text{O}} = UV - C_{\text{osmol}} \text{ (ml/min)}.$$

Ein Wert für $U_{\text{osmol}}/P_{\text{osmol}}$ größer als 1 gibt an, daß dem Körper durch Harnkonzentrierung "osmotisch freies Wasser" erhalten bleibt:

$$TC_{\text{H}_2\text{O}} = C_{\text{osmol}} - UV \text{ (ml/min)}.$$

Die Berechnung der Clearance von Kreatinin, Inulin, Phosphat und Natrium erfolgte nach der allgemeinen Clearance-formel:

$$C = U/P \times UV,$$

wobei die Clearance C definiert ist als Produkt aus dem Verhältnis der mittleren Urin(U)- und Plasmakonzentration (P) des jeweiligen Stoffes mit dem Harnzeitvolumen (UV) in ml/min. Als Plasmawert verwendeten wir den Mittelwert der zu Beginn und am Ende einer 30 Minuten-Urinsammelperiode gemessenen Plasmaproben. Die Sollwerte für die Kreatinin-clearance bestimmten wir nach der Formel von ROWE et al.(143), d.h. bezogen auf eine Körperoberfläche von 1,73 m² in Abhängigkeit vom Lebensalter:

$$C_{\text{Kreat}} = 133 - 0,64 \times \text{Alter (Jahre)} \text{ (ml/min} \times 1,73 \text{ m}^2\text{)}.$$

Die renalen Exkretionen osmotisch wirksamer Substanzen sowie von Kreatinin, Natrium, Kalium, Harnstoff, Phosphat und Calcium berechneten wir als Produkt aus der Harnkonzentration des jeweiligen Stoffes (x) und dem Harnzeitvolumen:

$$Ex (x) = U (x) \times UV \text{ (g/24 h bzw. } \mu\text{mol/min)}.$$

Die Exkretionen von Kreatinin und Harnstoff berechneten wir in g/24 h, die Exkretionen von Natrium, Kalium, Phosphat und Calcium in $\mu\text{mol/min}$. Bei den Exkretionen ist zu berücksichtigen, daß das von uns verwendete Mineralwasser zwar kaliumfrei war, jedoch geringfügige Mengen von Natrium (im Mittel 8 mmol/l) und Calcium (3,0 mmol/l) enthielt. Ein völlig elektrolytfreies Wasser wäre bei einer oralen Zufuhr von ca. 4000 ml während der gesamten Versuchsdauer für unsere

Probanden nicht zumutbar gewesen.

Die Berechnung des Sollwerts der Kreatininexkretion erfolgte nach der Formel von TURNER und COHN (158), in der die Abhängigkeit von Lebensalter, Größe und Gewicht berücksichtigt wird:

$$\text{Kreat-Ex (g/24 h)} = 0,0143 \times \text{Größe (cm)} + 0,00975 \times \text{Gewicht (kg)} - 0,00734 \times (\text{Alter} - 20) - 1,391.$$

Die fraktionelle Exkretion einer Substanz entspricht dem glomerulär filtrierten Anteil, der nicht tubulär rückresorbiert, sondern im Urin ausgeschieden wird. Sie ist definiert als Verhältnis der Clearance eines Stoffes (x) zur Kreatinin- bzw. Inulin-clearance als Maß für die glomeruläre Filtrationsrate. Die allgemeine Formel lautet:

$$FE(x) = \frac{C(x)}{C_{\text{Kreat/In}}} = \frac{U(x)}{P(x)} \times \frac{UV}{U} \times \frac{P_{\text{Kreat/In}}}{U_{\text{Kreat/In}}} = \frac{U(x)}{P(x)} \times \frac{P_{\text{Kreat/In}}}{U_{\text{Kreat/In}}}$$

Wir berechneten die fraktionellen Exkretionen von Natrium und Phosphat auf Inulinbasis.

Die Berechnung der renalen Phosphatschwelle ($TmPO_4/GFR$) wird unter 2.6. erläutert.

Die speziellen Berechnungen zur Evans-Blue-Methode sind unter 2.7. aufgeführt.

2.5. Darstellung der Befunde

Bei einer geringen Zahl von Meßwerten beeinflussen starke Schwan-

kungen bzw. extreme Abweichungen den arithmetischen Mittelwert und verfälschen die zentrale Tendenz. Wir wählten daher für unsere Sammeldarstellungen den Median, der auf Grund seiner Definition "robust", d.h. relativ unempfindlich gegen extreme Abweichungen von Einzelwerten ist. Der Median ist definiert als derjenige Wert, bei dem die Hälfte aller Beobachtungen kleiner bzw. größer ist. Bei einer ungeraden Anzahl von Beobachtungen entspricht er genau dem mittleren Meßwert. Bei einer geraden Anzahl von Werten bildet man das arithmetische Mittel der beiden rangfolgemäßig in der Mitte liegenden Zahlen. Bei den Inulindaten mußten wir auf Grund versuchs- bzw. meßtechnischer Probleme in vier Fällen auf jeweils einen Wert verzichten. Beim Kreatinin fielen durch zweifelhafte Messungen mit der Autoanalyzermethode (siehe oben) die Plasmawerte und damit die Clearancewerte von drei Probanden aus. Die durch den Autoanalyzer gemessenen Kreatininkonzentrationen im Urin stimmten mit den durch die manuelle Methode ermittelten Werten allerdings so genau überein, daß wir für die drei Probanden die Urin-Autoanalyzerwerte verwenden und somit die Kreatininexkretionen bzw. FEPO_4 und TMPO_4/GFR auf Kreatininbasis berechnen konnten. Ein Minimum von acht Meßwerten wurde bei der Medianbildung niemals unterschritten. Der Ausfall einiger Kreatininmessungen ist auch insofern ohne Bedeutung, als wir unsere wesentlichen Parameter (FENa , FEPO_4 , TMPO_4/GFR) auf Inulinbasis ermittelten.

Graphisch stellten wir alle Parameter gegen die Zeit in 30 Minuten-Perioden dar. Die Zeit zwischen 0 und 180 Minuten entspricht dabei der Phase, in der Dopamin zugeführt wurde. Die Zeit davor bzw. danach gilt entsprechend als Vor- und Kontroll- bzw. als Nachphase. Da wir in jeweils einer Abbildung bereits Dopamin- und Leerversuche zu vergleichen hatten, verzichteten wir zur besseren Übersicht-

lichkeit auf die zusätzliche Darstellung von Extremwerten. Sie können jeweils den entsprechenden Tabellen entnommen werden. Zur isolierten Betrachtung von aufschlußreichen individuellen Verhaltensweisen unter Dopamin bzw. im Leerversuch schlossen wir an die Sammeldarstellungen in der Diskussion ausgewählte Einzeldarstellungen an.

Zur Prüfung signifikanter Unterschiede zwischen Dopamin- und Leerversuchen wandten wir den Rangsummentest für verbundene Stichproben nach Wilcoxon an. Als statistisch sichere Abweichungen wurden Veränderungen mit $p < 0,05$ angesehen und in den graphischen Darstellungen bzw. Tabellen entsprechend mit einem Stern gekennzeichnet.

2.6. Das theoretische Konzept der renalen Phosphat- schwelle ($TmPO_4/GFR$)

Phosphat zeigt bezüglich seiner renalen Kinetik ein ähnliches Verhalten wie Glukose. Es wird glomerulär frei filtriert und nahezu ausschließlich im proximalen Tubulus rückresorbiert. Die Rückresorption unterliegt dabei einem Transportmaximum ($TmPO_4$) mit einem theoretischen Schwellenwert im Plasma, eben dem $TmPO_4/GFR$. Im Gegensatz zur Glukose liegt die Phosphatschwelle im Bereich der normalen Plasmaphosphatkonzentration (0,8 - 1,5 bzw. 1,7 mmol/l), und die Niere ist demnach an der Regulation des Plasmaphosphatspiegels maßgeblich beteiligt. Der Schwellenwert $TmPO_4/GFR$ ist außerdem eng mit dem Konzept der fraktionellen Phosphatexkretion verknüpft. Oberhalb dieses Wertes steigt die Phosphatausscheidung durch den Harn linear mit der Zunahme der Plasmaphosphat-

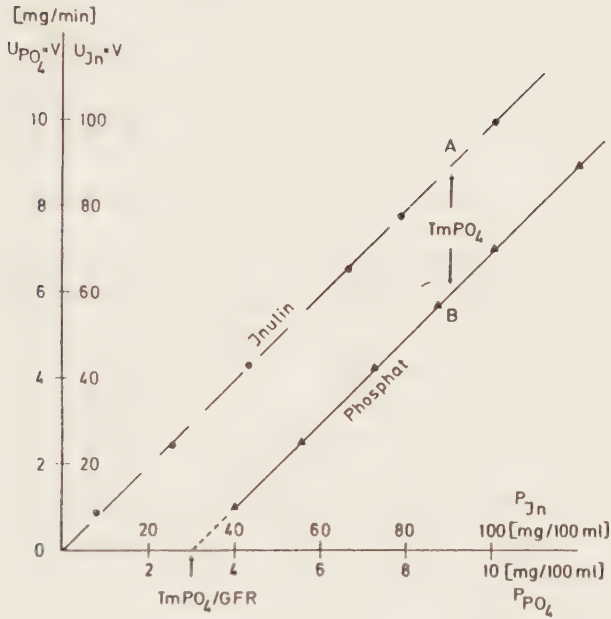


Abb. 2: Verhältnis zwischen der Exkretionsrate und der Konzentration im Plasma für Inulin und für Phosphat bei steigenden Plasmaspiegeln (nach BIJVOET, 1980).

Einzelheiten siehe Text.

konzentration an. Abb. 2, S. 17 (nach BIJVOET, 19), verdeutlicht diese Zusammenhänge. Sie zeigt bei einer Versuchsperson, bei der mittels Phosphatinfusion der Plasmaspiegel erheblich variiert wurde, das Verhältnis von $U_{PO_4} \times UV$ (mg/min) und P_{PO_4} (mg/100 ml). Das zum Vergleich abgebildete Inulin wird vollständig glomerulär filtriert und tubulär weder sezerniert noch rückresorbiert:

$$U_{In} \times UV = P_{In} \times GFR.$$

Die Ausscheidung von Inulin im Urin ($U_{In} \times UV$) bezogen auf den jeweiligen Plasmaspiegel für Inulin (P_{In}) entspricht demnach der glomerulären Filtrationsrate. Die GFR ist im Beispiel der Abb. 2 konstant und beträgt 100 ml/min. Die entsprechende Kennlinie für Phosphat verläuft parallel nach rechts verschoben. Dies bedeutet nichts anderes, als daß ein Teil des glomerulär filtrierten Phosphats tubulär rückresorbiert wird und somit die Exkretionsrate für Phosphat stets geringer ist als die Filtrationsrate. Der Wert der pro Zeiteinheit rückresorbierten Phosphatmenge (in mg/min) wird in Abb. 2 durch die senkrechte Strecke AB mit dem Symbol $TmPO_4$ repräsentiert. Bei konstanter GFR ist auch das tubuläre Transportmaximum von Phosphat ($TmPO_4$) konstant, das der maximal möglichen tubulären Phosphatre-sorption entspricht. Bei inkonstanter GFR schwankt $TmPO_4$ auf Grund der glomerulo-tubulären Balance in linearer Korrelation zur GFR. Als "theoretischen renalen Phosphat-Schwellenwert" erklärt BIJVOET den Schnittpunkt der Phosphatkennlinie in Abb. 2 mit der Abszisse. Bei dieser Schwellenwertkonzentration, die normalerweise zwischen 0,8 und 1,5 mmol/l liegt, beträgt die tubuläre Phosphatrückresorption 100% vom filtrierten Load, d.h. es wird theoretisch ein phosphatfreier Urin ausgeschieden. Es gilt dabei folgende Beziehung:

$$TmPO_4 = P_{\text{Schwellenwert}} \times GFR$$

Durch Umformung folgt daraus:

$$P_{\text{Schwellenwert}} = TmPO_4 / GFR \text{ (mg/100 ml oder mmol/l)}.$$

Damit ist der theoretische Schwellenwert definiert als tubuläres Transportmaximum von Phosphat im Verhältnis zur jeweiligen glomerulären Filtrationsrate. Der Wert läßt sich errechnen indem man den Plasmaphosphatspiegel zur jeweiligen fraktionellen Phosphatexkretion ($FEPO_4$) in Beziehung setzt. Die Größe von $FEPO_4$ ist entscheidendes Kriterium:

- für $FEPO_4 > 0,20$ gilt:

$$TmPO_4 / GFR = (1 - FEPO_4) \times PPO_4;$$

- für $FEPO_4 < 0,20$ gilt:

$$TmPO_4 / GFR = PPO_4 \times e^p,$$

wobei $p = 10,318 \times (FEPO_4)^2 - 5,1848 \times FEPO_4 + 0,4022$ ist.

Man kann den Wert von $TmPO_4 / GFR$ aber auch ohne Berechnung aus einem Nomogramm nach WALTON und BIJVOET (163) ermitteln.

2.7. Plasmavolumenmessung mit dem Azofarbstoff Evans-Blue

Der Farbstoff bindet sich nahezu vollständig und fest an Plasmaalbumin. Dadurch ist gewährleistet, daß er mit langsam abnehmender Konzentration für längere Zeit im Intra-vasalraum verbleibt. Die spektralfotometrisch maximale Absorption von Evans-Blue im Plasma liegt bei 620 nm.

Bei dieser Wellenlänge weist jedoch auch ungefärbtes menschliches Plasma durch Makromoleküle eine beträchtliche Eigenextinktion ("blank density") auf, sodaß bei 620 nm für die gemessene Gesamtextinktion einer mit Evans-Blue gefärbten Plasmaprobe gilt:

$$E_{620 \text{ gesamt}} = E_{620 \text{ leer}} + E_{620 \text{ EB}} \quad (1)$$

oder:

$$E_{620 \text{ EB}} = E_{620 \text{ gesamt}} - E_{620 \text{ leer}} \quad (1a).$$

Dabei entspricht " $E_{620 \text{ leer}}$ " der theoretischen Eigenextinktion des Plasmas bei 620 nm, wie diese sich ergäbe, wenn das Plasma nicht mit Evans-Blue gefärbt wäre. $E_{620 \text{ EB}}$ entspricht der durch die Injektion des Indikators entstandenen spezifischen Extinktion, die für die Bestimmung des Plasmavolumens allein relevant ist. NIELSEN und NIELSEN (127) zeigten 1962 große Schwankungen von Probe zu Probe bei der Eigenextinktion des menschlichen Plasmas auf. Daher läßt sich kein konstanter und für die Plasma-eigenextinktion repräsentativer Wert der Messung mehrerer Proben zugrunde legen. Durch die Arbeiten von GAEBLER (56) und LINDERKAMP et al. (106) wurde klar, daß zwischen der Wellenlänge und der Eigenextinktion des menschlichen Plasmas im Bereich von etwa 800 bis 600 nm eine lineare Beziehung besteht. Evans-Blue besitzt bei 740 nm keine spezifische Eigenextinktion mehr, sodaß hier gefärbtes und ungefärbtes Plasma die gleiche Extinktion aufweisen. Erstellt man nun durch Messung einer größeren Zahl ungefärbter Plasmaproben eine Korrelation zwischen den Extinktionen bei 740 bzw. 620 nm, so läßt sich für jede bei 740 nm gemessene Plasmaprobe auf die entsprechende theoretische Plasmaeigenextinktion bei 620 nm zurückrechnen. Die in unserem Labor anhand einer Meßreihe (BUTZ, 27) ermittelte Regressions-

gerade lautet:

$$E_{620} = 1,3964 \times E_{740} + 0,0232; \quad r = 0,9629 \quad (2)$$

Mit diesem "Leerwert" jeder einzelnen Plasmaprobe kann über Formel (1) die spezifische Evans-Blue-Extinktion bei 620 nm errechnet werden.

Nach dem Fick'schen Prinzip ergibt sich ein unbekannter Verteilungsraum (PV) als Verhältnis einer bekannten injizierten Indikatormenge (M_i) zur Konzentration des Indikators im Verteilungsraum nach gleichmäßiger Durchmischung (C_p):

$$PV = \frac{M_i \text{ (mg)}}{C_p \text{ (mg/ml)}} \quad (3);$$

Dabei bestimmten wir C_p nach der Formel (1a) und (2) aus dem Plasma, das 10 Minuten nach Injektion des Indikators entnommen wurde. Drückt man die Indikatormenge als Produkt von Volumen (V_i) und Konzentration (C_i) der injizierten Indikatorlösung aus, so gilt:

$$PV \text{ (ml)} = \frac{V_i \text{ (ml)} \times C_i \text{ (mg/ml)}}{C_p \text{ (mg/ml)}} \quad (4);$$

Schließlich lassen sich nach dem LAMBERT - BEER'schen Gesetz die Indikatorkonzentrationen (C) durch die Extinktionen (E) ersetzen:

$$PV = \frac{V_i \times E_i}{E_p} \quad (5);$$

Die Menge V_i des injizierten Farbstoffes wurde ermittelt, indem wir das Gewicht der injizierten Menge in Gramm dem

Volumen in Millilitern gleichsetzten unter der Annahme, das spezifische Gewicht der Farbstofflösung sei 1. Die Extinktion E_1 des injizierten Farbstoffs wurde durch eine Verdünnungsreihe und anschließende lineare Regression auf die Ausgangskonzentration bestimmt. Mit Hilfe dieser modifizierten Methode von LINDERKAMP et al. (106) konnten wir unsere Plasmavolumina ermitteln. Für ausführliche Erläuterungen sei auf die Arbeiten von MEIER (116) und BUTZ (27) aus unserem Labor verwiesen.

3. Ergebnisse

3.1. Systemische Effekte von Dopamin (DA)

Nach GOLDBERG (60) erregt DA in relativ hoher Dosierung (ab ca. 10 µg/kg x min) überwiegend alpha-Rezeptoren, in niedriger Dosierung dagegen stimuliert es β- und spezifische dopaminerge Rezeptoren. Trotz positiv inotroper Wirkung bleibt dabei eine Erhöhung des peripheren Widerstandes durch selektive Vasodilatation im Bereich der mesenterialen und renalen Arteriolen aus. Bei der von uns applizierten Menge von 4 µg/kg x min war demnach kaum mit einer Steigerung der Blutdruckamplitude zu rechnen, was durch die Messungen nach der Riva-Rocci-Methode weitgehend bestätigt wurde. Häufig blieb der systolische Wert sogar gleich, während der diastolische Druck etwas abfiel, was den Ergebnissen von GOLDBERG (60) durchaus entsprach. Die Pulsfrequenz wurde während der Dopamininfusion um durchschnittlich 5 bis 10 Schläge/Minute gesteigert. Lediglich die drei ältesten Probanden neigten zu leicht erhöhtem Blutdruck. Einer davon zeigte gelegentlich auch Extrasystolen, die bei ihm aber seinen Angaben zufolge auch unter normalen Bedingungen öfter in Erscheinung treten.

An subjektiven Sensationen wurden vereinzelt Herzklopfen und leichte Übelkeit, Kopfschmerzen und orthostatische Beschwerden bei der Miktion berichtet. Proband Nr. 2 erbrach gegen Ende der Dopamininfusion, was vermutlich aber weniger einem pharmakologischen Effekt als vielmehr einem reflektorischen Geschehen auf Grund der für ihn ungewohnt hohen Flüssigkeitszufuhr zuzuschreiben war. In einigen Fällen

Probe	Leerversuch		Dopaminversuch	
	Median	Min/Max	Median	Min/Max
0	-	-	-	-
1	10,67	8,83 18,67	10,67	0,94 15,83
2	8,67	8,67 9,00	8,67	7,67 9,50
3	8,67	8,67 9,00	8,83	7,67 9,50
4	9,67	8,83 10,00	9,50	8,57 10,50
5	8,67	8,67 9,00	9,00	8,67 10,80
6	8,67	8,67 9,00	8,67	7,79 9,50
7	8,67	8,67 9,00	8,67	5,17 10,19
8	8,67	8,67 9,00	8,83	5,17 9,50
9	8,67	8,67 9,00	8,83	5,17 9,50
10	9,67	8,67 10,00	9,67	2,44 10,50
11	8,67	8,67 9,00	9,00	7,88 12,14
12	8,67	8,67 9,00	8,83	7,67 13,04
13	8,67	8,67 9,00	8,83	7,67 9,50

Tab. 2: Wasserzufuhr in ml/min.

machten sich in unangenehmer Weise Venenwandreizungen bemerkbar, möglicherweise auf Grund einer venokonstriktorischen Dopaminwirkung, wie sie z.B. von MARINO (109) und MARK et al. (110) beschrieben wurde. Wir stellten dabei Kälte und Blässe der Haut über der Vene fest. Die leichten Schmerzen wurden durch die Injektion von Evans-Blue jeweils kurzfristig verstärkt. Insgesamt war nicht zweifelsfrei zu klären, ob die häufiger beobachteten Venenwandreizungen nur auf die DA- oder auch auf die Inulininfusion bzw. einen Summeneffekt aller Manipulationen am Gefäßsystem zurückzuführen waren. Die lokalen Komplikationen bedingten jedoch in keinem Fall einen Versuchsabbruch und damit den Ausfall einer größeren Zahl von Werten.

3.2. Wasserbilanz

Bei der Fülle der angefallenen Parameter schien es uns nicht angemessen, sämtliche Werte graphisch darzustellen. Wir führten daher die Werte weniger relevanter Beobachtungen, wie z.B. der Wasserzufuhr, nur tabellarisch auf. Wichtige Parameter werden ausnahmslos mit Abbildungen vorgestellt und zwar als Mediane des gesamten Probandenkollektivs ($n = 11$). Die durchgezogenen Linien entsprechen den DA-Versuchen, die gepunkteten Linien repräsentieren die Leerversuche. Zur besseren Übersichtlichkeit verzichteten wir auf die zusätzliche zeichnerische Darstellung von Extremwerten und listeten diese ebenfalls nur tabellarisch auf. Zum Verständnis der Abbildungen sei noch angemerkt, daß die Zeitspanne von 0 - 180 Minuten jeweils die für unsere Aussagen relevante Phase der DA-Zufuhr repräsentiert (in den Tabellen entsprechend Probe 5 - 10). Wenn im Folgenden bei der Beschreibung

der Leerversuche von "DA-Phase" gesprochen wird, so ist damit ebenfalls die zum Vergleich entscheidende Zeitspanne von 0 - 180 Minuten gemeint. Die Zeit von -90 - 0 Minuten gilt jeweils als Kontrollphase, die Zeit davor als Vorphase. Die Zeitspanne von 180 - 270 Minuten entspricht der Nachphase (siehe Abb. 1, S. 6). Statistisch gesicherte Abweichungen mit $p < 0,05$ wurden in Abbildungen und Tabellen durch einen Stern gekennzeichnet.

Die Wasserzufuhr in ml/min (Tab. 2, S. 24) ergab sich als Summe von Trinkmenge und Infusionszufuhr in der jeweiligen Meßperiode. Wir hatten dabei nur geringe Schwankungen zu verzeichnen und bei beiden Versuchen praktisch gleiche Werte um ca. 9 ml/min erzielt.

Das Harnzeitvolumen (Abb. 3, S. 27 unten und Tab. 3, S. 28) war in der Vorphase sowohl des DA- als auch des Leerversuches noch relativ niedrig. Eine Wasserdiurese erreicht ihr Maximum erst etwa 40 Minuten nach oraler Wasseraufnahme. Die Verzögerung ist bedingt durch die benötigte Resorptionszeit, die Hemmung der Adiuretin-Sekretionsmechanismen und den vollständigen Abbau des zirkulierenden Adiuretins (57). In der Kontrollphase pendelten sich die Mediane beider Versuche bei Werten zwischen 10 und 13 ml/min ein. Der Median der Leerversuche verlief anschließend mit Werten zwischen 9 und 10 ml/min recht konstant über die gesamte Zeitdauer von DA- und Nachphase. Auch die Einzelverläufe bestätigen diese minimalen Schwankungen. Die Maxima (Tab. 3, S. 28) stammten überwiegend von demselben Patienten. Die Minima entsprachen kurzfristig reduzierten Miktionen, die wechselweise fast jeder Proband einmal zeigte. Bei den DA-Versuchen kam es hingegen mit Beginn der DA-Zufuhr zu einem sprunghaften Anstieg des Medians auf 14 ml/min, dem nach

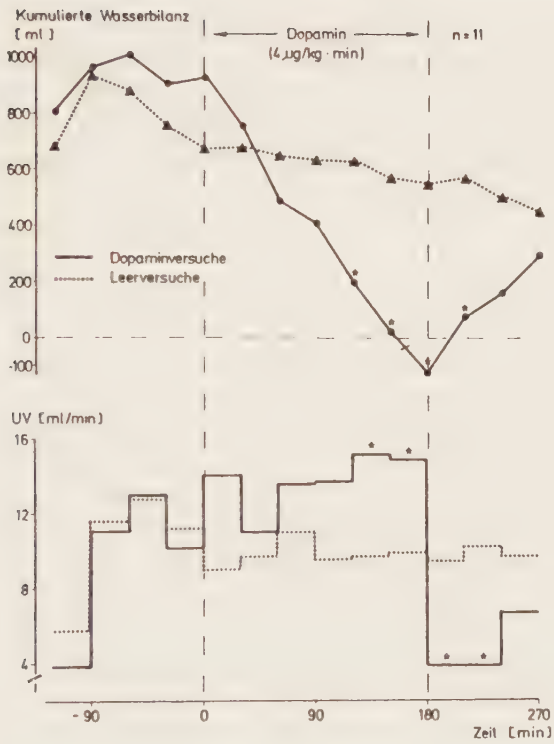


Abb. 3: Kumulierte Wasserbilanz und Harnzeitvolumen (UV)

Probe	Leerversuch		Dopaminversuch	
	Median	Min/Max	Median	Min/Max
0	-	-	-	-
1	5,77	1,77 17,50	3,83	1,27 17,83
2	11,60	8,77 18,67	11,07	4,40 18,67
3	12,73	9,00 15,50	13,00	7,33 15,90
4	11,17	8,97 13,00	10,14	6,00 15,33
5	9,00	5,07 11,50	14,00	6,37 23,93
6	9,67	7,60 12,90	11,00	4,33 19,83
7	11,00	7,33 12,93	13,50	7,05 21,17
8	9,50	7,50 13,17	13,67	5,79 23,43
9	9,64	5,73 12,90	15,17 *	8,10 21,17
10	9,83	5,02 13,93	14,83 *	5,97 19,50
11	9,33	4,00 12,00	3,87 *	2,15 6,50
12	10,17	4,50 13,50	3,87 *	1,10 9,50
13	9,67	4,60 13,83	6,67	0,80 11,67

Tab. 3: Harnzeitvolumen (UV) in ml/min.

einem kurzen Einbruch sogar ein weiterer Anstieg auf etwa 15 ml/min zum Ende der DA-Phase folgte. Zu Beginn der dopaminfreien Nachphase fiel der Median dramatisch auf Werte um 3,9 ml/min ab und erst gegen Ende der Versuche fand wieder ein allmählicher Anstieg statt. Signifikante Unterschiede bei UV fanden sich in den letzten zwei 30-Minuten-Perioden der DA-Phase sowie in den ersten zwei Perioden der Nachphase.

Die individuellen Variationen unter der Wirkung von DA waren äußerst unterschiedlich. So zeigten einige Probanden gleich in den ersten beiden Meßperioden extrem hohe Werte, die sie im weiteren Verlauf nicht mehr erreichten, während andere erst in der letzten Stunde der DA-Zufuhr eine maximale Harnausscheidung produzierten. Einige Probanden reagierten auf DA zunächst eher mit einem Abfall des Harnzeitvolumens, wobei die Werte unter die der Kontrollphase, vereinzelt sogar unter die Werte der entsprechenden Periode des Leerversuches sanken. Die Probanden Nr. 2 und 5 verdeutlichen die Breite des Reaktionsmusters. Bei gemeinsamen Ausgangswerten um 13 ml/min während der Kontrollphase stieg Proband Nr. 2 sofort auf einen absoluten Maximalwert von 23,93 ml/min an, während Proband Nr. 5 erst einmal auf 6,37 ml/min abfiel (Tab. 3, S. 28). Es kann demnach nicht in jedem Falle ein sofortiger Anstieg der Diurese bei mäßiger Dopaminzufuhr postuliert werden. In der Tendenz freilich ist ein Anstieg des Harnzeitvolumens während der DA-Zufuhr ganz offensichtlich und wird durch Signifikanzen in den letzten beiden Meßperioden der DA-Phase zweifelsfrei erwiesen (siehe oben).

Abb. 3 (S. 27) zeigt weiterhin die über die Zeit kumulierte Wasserbilanz, die sich aus der Differenz von Wasserzufuhr

und Harnexkretion ergab. In beiden Versuchen wurde von den Probanden zunächst ein Plus von 800 - 900 ml aufgebaut. In der Folge war bei den Leerversuchen über die gesamte Versuchsdauer tendenziell ein mäßiger Abfall zu verzeichnen, der jedoch ca. 450 ml nicht unterschritt, d.h. bei Gabe eines initialen Bolus von etwa 1000 ml und anschließender konstant hoher Wasserzufuhr um 9 ml/min baut der Organismus zunächst eine "Reserve" auf, die in der Folgezeit zwar leicht abnimmt, letztlich aber immer auf der Plusseite bleibt. Dagegen zeigte der Median der DA-Versuche mit Beginn der Katecholaminzufuhr einen durchgehend rasanten Abbau der positiven Wasserbilanz, der am Ende der DA-Infusion mit im Mittel - 130 ml sogar einer kumuliert negativen Wasserbilanz entsprach. In der Nachphase erfolgte wieder ein kontinuierlicher Anstieg bis auf einen Wert von ca. + 300 ml.

Wie Abb. 3 (S. 27) deutlich macht, korrespondiert der Verlauf dieser Kurve eindeutig mit dem Verlauf des Harnzeitvolumens, was sich auch in den Signifikanzen widerspiegelt. Im einzelnen waren die individuellen Variationen wiederum beträchtlich. So fiel z.B. Proband Nr. 4 schon zu Beginn der DA-Zufuhr mit der Wasserbilanz in den Minusbereich, den er während der gesamten DA-Phase mit einem Minimalwert von - 512 ml nicht mehr verließ, während Proband Nr. 6 zunächst noch ein Plus von 1415 ml aufbaute und erst in der letzten Meßperiode vor Absetzen des DA eine mäßige Negativbilanz aufwies (Tab. 4, S. 31). Fünf Probanden verließen über die gesamte Versuchsdauer hinweg trotz abfallender Tendenz während der DA-Infusion nicht den positiven Bereich. Einer davon bestimmte sogar überwiegend die Maxima. Ein anderer Proband überschritt in der Hälfte der DA-Phase die Grenze zum Minusbereich und konnte

Probe	Leerversuch		Dopaminversuch	
	Median	Min/Max	Median	Min/Max
0	+ 680	+ 575 + 1262	+ 805	+ 643 + 1360
1	+ 927	+ 375 + 1365	+ 962	+ 616 + 1400
2	+ 877	+ 80 + 1295	+ 1005	+ 308 + 1380
3	+ 755	+ 80 + 1180	+ 905	+ 188 + 1350
4	+ 670	+ 322 + 955	+ 925	+ 68 + 1430
5	+ 672	+ 97 + 1006	+ 755	- 171 + 1415
6	+ 645	+ 132 + 951	+ 485	- 241 + 1285
7	+ 630	+ 67 + 926	+ 405	- 241 + 1360
8	+ 625	+ 187 + 876	+ 196 *	- 149 + 1180
9	+ 565	+ 74 + 906	+ 20 *	- 256 + 830
10	+ 543	+ 114 + 901	- 131 *	- 512 + 560
11	+ 565	+ 137 + 933	+ 73 *	- 323 + 685
12	+ 500	+ 2 + 965	+ 160	- 330 + 758
13	+ 448	- 153 + 1000	+ 295	- 265 + 858

Tab. 4: Kumulierte Wasserbilanz in ml.

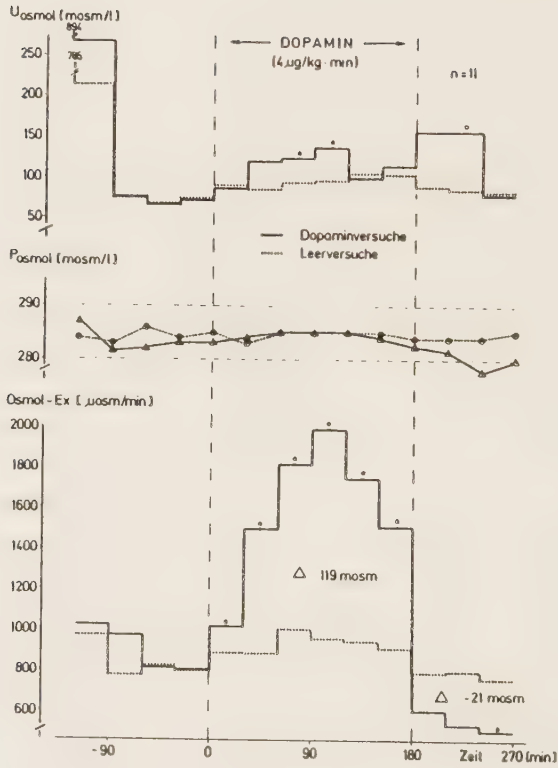


Abb. 4: Urinosmolarität (U_{osmol}), Plasmaosmolarität (P_{osmol}) und osmolare Exkretion (Osmol-Ex).

auch in der Nachphase trotz ansteigender Tendenz keine positiven Werte mehr erzielen. Es bleibt festzuhalten, daß unter der Einwirkung von DA offenbar eine überschießende Diurese erfolgt, die schließlich sogar zu einer temporär negativen Wasserbilanz führt.

3.3. Osmolaritäten und abgeleitete Größen

Abb. 4 (S. 32) zeigt Urin- und Plasmaosmolaritäten, sowie die osmolare Exkretion. Wie aus Tab. 5 (S. 34) hervorgeht, zeigten die Probanden beider Kollektive zu Versuchsbeginn mit Mittelwerten um 800 mosm/l im Nullurin (Probe 0 $\hat{=}$ U_0) praktisch noch die Antidiurese der Nacht. In der anschließenden Vor- oder Äquilibrierphase (Probe 1/ U_1) erfolgte dann ein rasches Umschalten auf eine Wasserdiurese mit Werten um 250 mosm/l, die schließlich in der Kontrollphase mit einem Plateau um 75 mosm/l praktisch maximal war. Somit war eine niedere Urinosmolarität mit einem erhöhten Harnzeitvolumen vergesellschaftet. In Analogie zur konstanten Harnexkretion (siehe Abb. 3, S. 27) in den Leerversuchen blieb die Wasserdiurese über die gesamte Versuchsdauer hinweg erhalten mit einer ziemlich konstanten mittleren Urinosmolarität zwischen 80 und 100 mosm/l. Dagegen stieg unter Dopaminzufuhr die Urinosmolarität kontinuierlich bis auf etwa 140 mosm/l in der Mitte der DA-Phase an (Differenz signifikant), wonach sie wieder etwas fiel. In der Nachphase fand eine zunächst ausgeprägt erhöhte Urinosmolarität ihr Korrelat in einem gleichzeitig signifikant gedrosselten Harnzeitvolumen (Abb. 3, S. 27). In der letzten Meßperioden pendelten sich die Werte wieder auf dem Niveau der Leerversuche ein.

Probe	Leerversuch		Dopaminversuch	
	Median	Min/Max	Median	Min/Max
0	785	176 1026	894	135 1051
1	214	58 467	268	45 635
2	75	46 105	78	40 148
3	69	43 147	68	44 101
4	75	54 151	72	47 135
5	91	53 151	87	52 236
6	86	53 135	120	62 426
7	94	56 131	124 *	74 347
8	95	56 143	138 *	81 389
9	106	60 159	100	78 187
10	102	61 150	115	71 317
11	88	62 174	158	70 388
12	84	62 155	158 *	73 487
13	82	66 165	80	53 407

Tab. 5: Urinosmolarität (U_{osmol}) in mosm/l.

Probe	Leerversuch		Dopaminversuch	
	Median	Min/Max	Median	Min/Max
0	284	282 292	287	282 293
1	283	278 294	282	276 293
2	286	280 297	282	278 292
3	284	282 291	283	277 292
4	285	281 289	283	278 293
5	283	281 288	284	277 295
6	285	281 290	285	277 295
7	285	281 289	285	279 294
8	285	280 289	285	277 290
9	285	280 292	284	279 289
10	284	279 294	283	274 290
11	284	278 292	282	277 287
12	284	280 291	278 *	275 285
13	285	281 287	280 *	276 284

Tab. 6: Plasmaosmolarität (P_{osmol}) in mosm/l.

Probe	Leerversuch		Dopaminversuch	
	Median	Min/Max	Median	Min/Max
0	-	-	-	-
1	979	741 2239	1027	488 1691
2	782	616 1717	975	445 1639
3	835	638 1323	819	390 1165
4	804	567 1357	810	403 1052
5	891	583 1357	1019	542 2249
6	888	504 1277	1503 *	780 2790
7	1007	620 1441	1819 *	876 4104
8	961	612 1373	1992 *	876 2933
9	950	710 1406	1750 *	923 3038
10	918	671 1504	1511 *	764 2113
11	802	579 1278	611	373 1423
12	806	371 1304	546	490 884
13	770	503 1259	513 *	325 945

Tab. 7: Osmolare Exkretion (Osmol-Ex) in $\mu\text{osm}/\text{min}$.

Die Mediane der Plasmaosmolarität (siehe Abb. 4, S. 32 Mitte und Tab. 6, S. 35) lagen in den Leerversuchen während der gesamten Versuchszeit nahezu konstant bei 285 mosm/l und sind somit Ausdruck einer perfekten Osmoregulation bei massiver Zufuhr nahezu "osmotisch freien" Wassers. In den DA-Versuchen zeigte der Median der Plasmaosmolarität gegen Ende der DA-Phase und während der Nachphase eine fallende Tendenz, die zu den letzten beiden Meßzeitpunkten der Nachphase sogar den von uns mit 285 ± 5 mosm/l angegebenen Normbereich unterschritt und sich signifikant von den Werten der Leerversuche unterschied.

Da die Plasmaosmolarität dem Verhältnis von osmotisch wirksamen Bestandteilen zum Volumen der extrazellulären Flüssigkeit entspricht, muß der Abfall der Plasmaosmolarität unter DA-Zufuhr und während der Nachphase als Dilution gedeutet werden. Es sollte demnach durch die DA-Zufuhr ein Mißverhältnis entstanden sein dergestalt, daß bezogen auf den Wasserbestand die Menge an osmotisch aktiven Substanzen im Extrazellulärraum abgenommen hat. Auf das Phänomen der fallenden Plasmaosmolarität während und nach DA-Zufuhr kommen wir in der Diskussion zurück.

Die osmolare Exkretion (siehe Abb. 4, S. 32 unten und Tab. 7, S. 36) verlief beim Kontrollkollektiv der Leerversuche ebenfalls nahezu konstant. Erkennbar ist nur eine leichte Welle in der Form, daß die Exkretion von ca. 800 μ osm/min am frühen Vormittag bis gegen Mittag um etwa 1000 μ osm/min stieg und im Verlauf des frühen Nachmittags wieder auf ca. 800 μ osm/min fiel. Dasselbe Exkretionsmuster findet sich übrigens in der renalen Natriumausscheidung wieder (siehe Abb. 9, S. 61) und entspricht möglicherweise einem circadianen Rhythmus. Bei den DA-Versuchen war der pharmakologische Effekt des Katecholamins unübersehbar. Nach einer noch ver-

haltenen Zunahme in der ersten Meßperiode der DA-Phase erfolgte in den folgenden 1 1/2 Stunden ein rasanter Anstieg bis auf eine Höhe von ca. 2000 $\mu\text{osm}/\text{min}$, was ziemlich genau dem 2 1/2-fachen des Ausgangswertes am Ende der Kontrollphase entsprach. Der danach beginnende Abfall könnte auf bereits hier einsetzende Mechanismen einer physiologischen Gegensteuerung hindeuten. Mit Beendigung der DA-Infusion fiel die osmolare Exkretion dramatisch auf ca. 600 $\mu\text{osm}/\text{min}$ und zeigte auch im weiteren Verlauf der Nachphase noch fallende Tendenz. Der Median der DA-Versuche für die osmolare Exkretion unterschied sich über die gesamte Phase der DA-Zufuhr und in der letzten Periode der Nachphase signifikant von den Werten der Leerversuche.

Betrachten wir Abb. 3 (S. 27) und Abb. 4 (S. 32) nochmals im Zusammenhang: Unter DA-Zufuhr resultierte aus einem gesteigerten Harnzeitvolumen und einer, insbesondere in der Mitte der DA-Phase, nahezu verdoppelten Urinosmolarität eine hohe, ebenfalls verdoppelte osmolare Exkretion. Gegenüber den Leerversuchen wurden dabei im Mittel 119 mosm vermehrt ausgeschieden. In der Nachphase erfolgte zwar eine drastische Abnahme der osmolaren Exkretion, wobei aber nur 21 mosm "eingespart" werden konnten. Somit wurden unter DA im Mittel insgesamt etwa 100 mosm an osmotisch aktiven Substanzen mehr ausgeschieden als in den Kontrollexperimenten. Obwohl wir in Abb. 3 zum Teil sogar signifikante Differenzen in der Wasserbilanz zeigten, bestand am Ende beider Versuche doch fast die gleiche Bilanz. Wenn also unter DA-Zufuhr rund 100 mosm osmotisch aktiver Substanzen, die wohl aus dem Extrazellulärraum stammten, vermehrt ausgeschieden wurden, dann sollte die Osmolarität des Extrazellulärraumes als Verhältnis von osmotischem Bestand zu Wasserbestand abgenommen haben. Da auf den Extrazellulär-

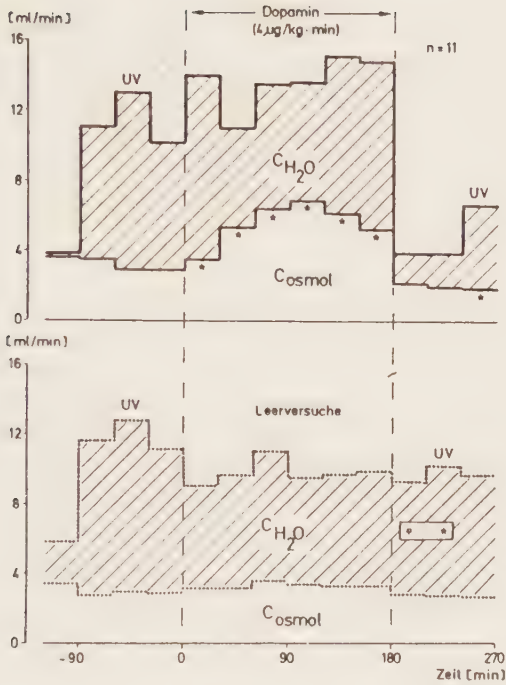


Abb. 5: Verhältnis von Harnzeitvolumen (UV), Wasserclearance (CH₂O) und osmolarer Clearance (C_{osmol}). DA- und Leerversuche sind getrennt dargestellt.

raum ca. 20% des Körpergewichtes entfallen, betrug das Volumen des Extrazellulärspaces bei unseren Probanden ca. 15 l. Ein Verlust von 100 mosm sollte demnach approximativ zu einer Abnahme der Plasmaosmolarität um $100 : 15 \approx 6$ (mosm/l) führen, was wir in der Tat anhand von Abb. 4 recht exakt demonstrieren konnten und worauf wir in der Diskussion nochmals eingehen werden.

Abb. 5 (S. 39) zeigt die Beziehung zwischen Harnfluß (UV), Wasserclearance (CH_2O) und osmolarer Clearance (C_{osmol}). Wir haben dabei in der Darstellung DA- und Leerversuche getrennt, um die Unterschiede deutlicher herauszuarbeiten. Der Verlauf des Harnzeitvolumens (UV) wurde oben bereits ausführlich besprochen. Wir erinnern uns, daß sich die Probanden im Mittel stets in Wasserdiurese befanden (die Urinosmolarität ist niedriger als die Plasmaosmolarität), bei allerdings unterschiedlicher Höhe und mit ausgeprägten Differenzen zwischen DA- und Leerversuchen.

Auf Grund der Formeln aus 2.4.

$$Osmol-Ex = U_{osmol} \times UV$$

und

$$C_{osmol} = \frac{U_{osmol} \times UV}{P_{osmol}}$$

ist klar, daß die osmolare Clearance praktisch durch die Höhe der osmolaren Exkretion determiniert wird, da P_{osmol} nahezu konstant ist. Wir fanden daher in den Leerversuchen, wie im unteren Teil von Abb. 5 (S. 39) dargestellt,

Probe	Leerversuch		Dopaminversuch	
	Median	Min/Max	Median	Min/Max
0	-	-	-	-
1	3,39	2,63 7,92	3,64	1,76 5,97
2	2,77	2,15 6,00	3,50	1,60 5,67
3	2,94	2,25 4,60	2,89	1,41 4,04
4	2,85	2,01 4,71	2,88	1,44 3,66
5	3,11	2,06 4,74	3,49 *	1,95 7,98
6	3,12	1,78 4,54	5,32 *	2,71 9,85
7	3,55	2,19 5,05	6,36 *	3,08 14,45
8	3,35	2,16 4,84	6,86 *	3,08 10,27
9	3,29	2,49 4,98	6,14 *	3,25 10,66
10	3,28	2,35 5,33	5,28 *	2,70 7,46
11	2,82	2,03 4,53	2,16	1,34 5,07
12	2,78	1,32 4,62	1,94	1,74 3,17
13	2,71	1,79 4,47	1,84 *	1,17 3,36

Tab. 3: Osmolare Clearance (C_{osmol}) in ml/min.

Probe	Leerversuch		Dopaminversuch	
	Median	Min/Max	Median	Min/Max
0	-	-	-	-
1	1,56	- 2,75 11,28	0,19	- 2,96 15,02
2	8,66	5,91 12,67	8,07	2,30 16,02
3	10,21	4,40 12,58	10,09	4,84 12,94
4	8,48	4,26 9,55	8,14	3,12 12,68
5	6,61	2,54 8,94	9,67	1,14 15,95
6	7,31	4,02 8,70	6,36	- 2,33 14,29
7	7,35	4,06 9,34	3,99	- 1,74 14,71
8	6,47	4,59 9,30	4,23	- 1,92 16,59
9	6,21	2,80 9,34	8,58	4,22 14,85
10	6,89	2,36 8,65	8,90	- 0,79 14,49
11	6,79	1,57 8,26	1,71 *	- 0,90 3,98
12	7,50	2,09 9,49	1,68 *	- 0,82 6,33
13	6,89	1,95 9,36	4,78	- 0,29 8,47

Tab. 9: Wasserclearance (C_{H_2O}) in ml/min.

eine ziemlich konstante osmolare Clearance um 3 ml/min, was der weitgehend konstanten osmolaren Exkretion in Abb. 4, S. 32 unten entspricht. Auch in den DA-Versuchen (Abb. 5 oben) folgte die osmolare Clearance exakt dem Reaktionsmuster der osmolaren Exkretion, sodaß sie sich während der gesamten DA-Phase ebenfalls signifikant von den Leerversuchen unterschied. In der Nachphase war daher entsprechend der osmolaren Exkretion auch ein starker Abfall der osmolaren Clearance zu verzeichnen, und der Unterschied zwischen DA- und Leerversuchen war in der letzten Meßperiode wieder statistisch gesichert (siehe auch Tab 8, S. 41).

Die Formel $C_{H_2O} = UV - C_{osmol}$ (siehe 2.4.) gibt uns Auskunft über den Volumenanteil einer Wasserdurese, der als "osmotisch freies Wasser" (C_{H_2O}) ausgeschieden wird und nach allgemeiner Terminologie die Bezeichnung "Wasserclearance" oder "free-water-clearance" trägt. Bei annähernd konstanter osmolarer Clearance sowie Harnexkretion ergab sich daher in den Leerversuchen, abgesehen von der Kontrollphase, ein breites Band nahezu gleichbleibender Größe mit Werten für C_{H_2O} zwischen 6,5 und 7,5 ml/min (siehe Abb. 5, S. 39 unten und Tab. 9, S. 42). Unter DA-Zufuhr (Abb. 5 oben) zeigte sich C_{H_2O} näherungsweise ebenfalls als breites Band, das in der Mitte der DA-Phase auf Grund erhöhter osmolarer Clearance bzw. osmolarer Exkretion eine mäßige Abnahme erfuhr. Nach Absetzen der DA-Infusion erfolgte ein deutlicher Rückgang der Wasserclearance, die in der ersten Stunde der Nachphase signifikante Unterschiede zu den Leerversuchen aufwies. Rechnet man die Medianwerte der Proben 5 bis 10 aus Tab. 9 (S. 42) für die Leerversuche auf die dreistündige DA-Phase hoch, so ergibt sich der Mittelwert für die Ausscheidung von osmotisch freiem Wasser zu 1225 ml.

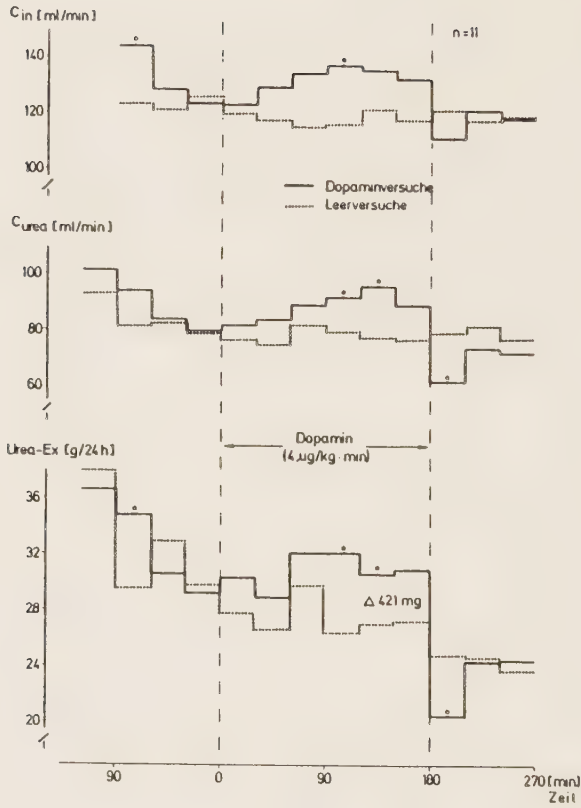


Abb. 6: Inulin-clearance (C_{in}), Harnstoffclearance (C_{urea}) und Harnstoffexkretion (Urea-Ex).

Analog dazu ergibt sich unter DA-Zufuhr ein Mittelwert von 1250 ml, d.h. es wurde interessanterweise bei beiden Versuchsansätzen dieselbe Menge osmotisch freien Wassers ausgeschieden. Damit ergab sich unter dem Einfluß des Katecholamins das vermeintliche Paradoxon, daß trotz des Anstieges der Urinosmolarität (siehe Abb. 4 oben, S. 32) der Absolutwert der Wasserclearance dem der entsprechenden Phase der Leerversuche entsprach. Wir werden in der Diskussion auf dieses Phänomen zurückkommen.

3.4. Inulin und Harnstoff

Das Polysaccharid Inulin erfüllt exakt die für die Indikatormethode geforderten Kriterien wie freie Filtrierbarkeit, fehlende tubuläre Sekretion bzw. Rückresorption etc. und ist somit von großem medizinischen Interesse für genaue Messungen der glomerulären Filtrationsrate (GFR). Deren exakte Bestimmung war für uns von großer Bedeutung zur Ermittlung wichtiger Parameter, in deren Berechnung die GFR einging (siehe 2.4.).

Im Kontrollkollektiv der Leerversuche (siehe Abb. 6, S. 44 oben und Tab. 10, S. 46) zeigte der Median der Inulin-clearance nur sehr geringe Schwankungen zwischen 115 und 125 ml/min, wobei auch die Einzelverläufe in sich ziemlich konstant waren. Die Minima stammten beispielsweise überwiegend von demselben Probanden. In den DA-Versuchen fanden wir den erwarteten pharmakologischen Effekt, der sich in einer mäßigen Erhöhung der GFR unter der Wirkung des Katecholamins ausdrückte.

Probe	Leerversuch		Dopaminversuch	
	Median	Min/Max	Median	Min/Max
0	-	-	-	-
1	-	-	-	-
2	122,64	98,34 144,28	144,03*	99,29 187,30
3	120,78	98,34 146,65	128,54	82,10 150,05
4	125,22	78,92 162,09	123,50	86,54 146,67
5	118,94	84,90 164,59	122,96	101,18 155,88
6	117,11	70,04 159,74	129,26	67,03 148,65
7	114,06	74,80 175,99	134,31	105,82 159,10
8	115,21	81,71 145,47	136,98*	104,33 178,37
9	120,59	89,46 150,25	135,32	100,07 172,24
10	116,58	77,90 147,57	131,95	110,78 170,79
11	120,43	79,73 147,12	111,00	70,03 162,30
12	116,37	78,59 139,83	121,06	100,20 161,60
13	118,18	79,17 152,04	118,24	99,53 171,49

Tab. 10: Inulin-clearance (C_{in}) in ml/min.

Probe	Leerversuch		Dopaminversuch	
	Median	Min/Max	Median	Min/Max
0	30	21,0 43,0	29	22,5 45,5
1	29	20,0 42,0	28	22,0 43,0
2	28	20,0 40,0	27	21,0 41,5
3	27	19,0 40,0	26	20,0 40,5
4	27	19,0 38,0	26	19,5 39,0
5	27	18,0 38,0	26	18,5 38,5
6	26	18,0 37,0	25	18,5 37,0
7	27	18,0 36,0	24	18,0 37,0
8	26	17,5 36,0	23	18,0 35,5
9	25	16,5 35,0	23	17,0 34,0
10	25	16,5 35,0	23	16,0 34,0
11	24	16,5 33,0	23	16,0 34,5
12	24	16,0 33,0	23	16,0 34,0
13	23	16,5 32,0	23	15,0 33,0

Tab. 11: Plasmaharnstoffkonzentration (P_{urea}) in mg/100 ml.

Die mittlere Inulinclearance stieg bis zur Hälfte der DA-Infusion auf etwa 137 ml/min an (Differenz signifikant) und fiel danach leicht ab. Sie sank mit dem Ende der DA-Zufuhr unter den Median der Leerversuche auf 111 ml/min und stabilisierte sich gegen Versuchsende wieder auf Leerwertniveau. Die signifikante Differenz zu Beginn der Vorphase ist ein für uns unerklärliches Phänomen.

Obwohl die Harnstoffkonzentration im Plasma (siehe Tab.11, S. 47) an und für sich keine sehr konstante Größe darstellt, wurden unter unseren Versuchsbedingungen mit nüchternen Probanden ziemlich gleichmäßige Werte ermittelt. Die Mediane beider Versuchsgruppen fielen von ca. 30 auf 23 mg/100 ml über die Zeit leicht ab und schwankten somit mäßig um einen mittleren Normwert von 27 mg/100 ml.

Die Harnstoffclearance beider Probandenkollektive (siehe Abb. 6, S. 44 Mitte und Tab. 12, S. 49) lag am Ende der Kontrollphase bei ca. 80 ml/min, was mit ungefähr 64% der Inulinclearance in etwa dem Normbereich entsprach. Die Kurve der Leerversuche hielt sich über die gesamte Versuchsdauer mit mäßigen Schwankungen auf diesem Niveau. Unter DA-Zufuhr verlief die Kurve ähnlich der Inulinclearance mit einem kontinuierlichen Anstieg bis auf maximal 95 ml/min (signifikant), was ca. 73% der Inulinclearance betrug. Danach fiel sie erst mäßig und mit Beginn der Nachphase stark mit signifikanter Differenz zum Kontrollkollektiv. Insgesamt waren die Schwankungen relativ ausgeprägter als bei der Inulinclearance.

Die Harnstoffexkretion (siehe Abb. 6, S. 44 unten und Tab. 13, S. 50) rechneten wir hoch auf 24 Stunden, da sie so den Norm-

Probe	Leerversuch		Dopaminversuch	
	Median	Min/Max	Median	Min/Max
0	-	-	-	-
1	92,9	74,4 143,5	101,6	66,3 192,3
2	81,2	54,1 97,0	94,2	65,2 177,0
3	81,7	54,9 91,3	84,0	57,4 103,6
4	78,6	49,0 92,1	80,0	54,3 99,7
5	75,9	55,9 104,1	81,7	64,8 103,2
6	74,6	49,1 98,6	83,9	45,3 107,2
7	81,4	54,4 94,0	89,1	74,4 117,9
8	78,9	51,0 97,9	91,7*	76,5 117,2
9	76,6	60,2 98,3	95,8*	73,3 131,4
10	76,0	53,1 104,6	89,0	63,7 114,5
11	78,2	52,2 96,5	62,0*	26,9 97,5
12	81,0	51,1 92,7	73,8	33,9 95,0
13	76,7	48,7 92,3	72,3	40,6 110,7

Tab. 12: Harnstoffclearance (C_{urea}) in ml/min.

Probe	Leerversuch		Dopaminversuch	
	Median	Min/Max	Median	Min/Max
0	-	-	-	-
1	37,9	24,6 87,9	36,6	22,0 87,2
2	29,6	22,8 48,4	34,8*	21,6 79,7
3	33,0	23,7 46,9	30,6	19,4 54,1
4	29,8	21,2 43,6	29,2	19,5 43,7
5	27,7	20,8 40,7	30,3	20,5 46,3
6	26,7	20,5 40,7	28,9	21,5 42,0
7	29,8	22,8 45,7	32,1	23,0 48,2
8	26,3	22,0 43,6	32,1*	24,4 48,2
9	27,0	20,2 39,2	30,6*	25,4 45,9
10	27,2	22,1 36,1	30,9	20,2 41,5
11	24,8	20,5 38,3	20,5*	10,3 33,6
12	24,7	19,5 36,0	24,4	10,6 33,6
13	23,7	20,0 39,6	24,5	12,6 45,4

Tab. 13: Harnstoffexkretion (Urea-Ex) in g/24 h.

werten von täglich 25 - 30 g vergleichbarer wurde. Auf Grund fehlender Diätrestriktionen war die Harnstoffexkretion in der Vorphase beider Versuchskollektive noch recht hoch. Über die Zeit zeigte sich jedoch eine fallende Tendenz, die beide Mediane von initial ca. 37 auf etwa 24 g/24 h senkte. Unter DA-Einfluß erfuhr der Median des entsprechenden Probandenkollektivs analog zur Harnstoffclearance einen leichten Anstieg, der statistisch gesicherte Differenzen ergab. Der Exkretionsunterschied betrug auf 24 Stunden bezogen allerdings nur etwa 3 g.

3.5. Kreatinin

Kreatinin als Endprodukt des Kreatininstoffwechsels findet sich im menschlichen Plasma normalerweise in einer Konzentration von 0,8 bis 1,3 mg/100 ml. Die Werte unserer Plasmakreatininspiegel lagen in beiden Versuchsreihen exakt innerhalb dieses Normbereiches (siehe Abb. 7, S. 52 oben und Tab. 14, S. 53). Die Minima unterschritten den jeweiligen Grenzwert nie, die Maxima überschritten ihn nur in zwei Fällen. Der Median der Leerversuche pendelte während der gesamten Versuchsdauer nahezu konstant um einen Wert von 1,02 mg/100 ml. Die DA-Versuche erbrachten anfangs etwas höhere Werte. Wie wir bereits oben ausführten, konnten wir auf Grund methodischer Probleme bei der Bestimmung von Plasmakreatinin und Kreatininclearance nur auf Werte von acht Probanden zurückgreifen. Deshalb schlugen vereinzelte Extremwerte verstärkt auf den Median durch, sodaß der Signifikanz in der Vorphase möglicherweise wenig Aussagekraft zukommt. Unter DA-Zufuhr war dann ein kontinuierlicher Abfall des Plasmakreatininspiegels zu verzeichnen, der sich in absoluten Zahlen zwar nur mäßig, in der Tendenz aber

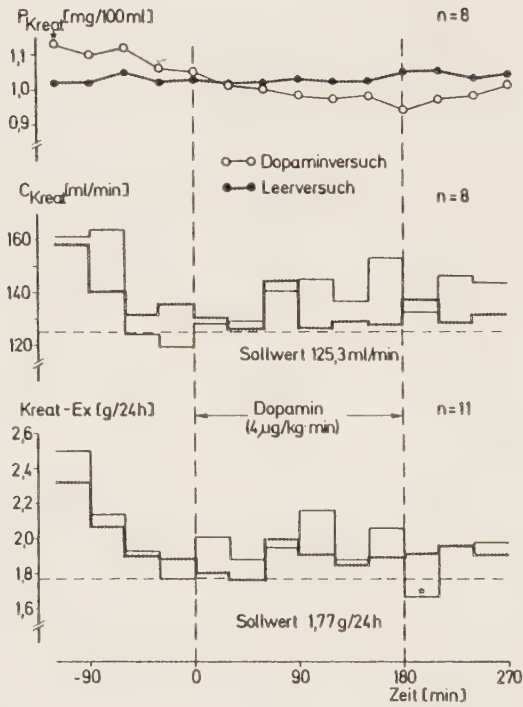


Abb. 7: Plasmakreatinin (P_{Kreat}), Kreatininclearance (C_{Kreat}) und Kreatininclearance (Kreat-Ex).

Probe	Leerversuch		Dopaminversuch	
	Median	Min/Max	Median	Min/Max
0	1,02	0,87 1,07	1,13*	1,00 1,39
1	1,02	0,91 1,16	1,10	0,93 1,19
2	1,05	0,95 1,10	1,12	0,91 1,22
3	1,02	0,89 1,12	1,06	0,93 1,29
4	1,03	0,90 1,15	1,05	0,90 1,28
5	1,02	0,88 1,09	1,01	0,88 1,23
6	1,02	0,96 1,14	1,00	0,86 1,29
7	1,03	0,88 1,11	0,98	0,82 1,21
8	1,02	0,91 1,11	0,97	0,83 1,29
9	1,02	0,90 1,17	0,98	0,86 1,16
10	1,05	0,90 1,10	0,94	0,85 1,18
11	1,05	0,93 1,14	0,97	0,86 1,33
12	1,03	0,93 1,14	0,98	0,87 1,15
13	1,04	0,92 1,15	1,01	0,91 1,24

Tab. 14: Plasmakreatininspiegel (P_{Kreat}) in mg/100 ml.

deutlich ausdrückte. Mit Beginn der Nachphase erfolgte ein steter Anstieg bis etwa auf das Niveau der Leerver-
suche.

Da Kreatinin im allgemeinen in ziemlich konstanter Kon-
zentration im Plasma vorliegt und bei Plasmaspiegeln im
Normbereich auch nicht nennenswert tubulär sezerniert
wird, kann die Kreatininclearance auch als relativ ge-
naues Maß der glomerulären Filtrationsrate angesehen wer-
den. Methodisch bedeutsam ist allerdings die Unterschei-
dung zwischen einer Messung von "true creatinine" und "to-
tal chromogen" (25, 143). Zu berücksichtigen ist ferner
die Abhängigkeit der Kreatininclearance von Körpermasse
(ausgedrückt als Körperoberfläche), Lebensalter und Ge-
schlecht. Unsere Sollwerte errechneten wir anhand der For-
mel von ROWE et al. (143; siehe 2.4.).

Die Kreatininclearance (siehe Abb. 7, S. 52 Mitte und
Tab. 15, S. 55) wies durchschnittlich etwas höhere Werte
auf als die Inulinclearance (Abb. 6, S. 44) und zeigte
während der DA-Phase einen weniger typischen Verlauf und
größere Schwankungen. In beiden Versuchen bot die Krea-
tininclearance hohe Ausgangswerte um 160 ml/min, fiel
dann ab und pendelte sich zu Beginn der DA-Phase bei Wer-
ten zwischen 126 und 130 ml/min ein, was dem errechneten
mittleren Sollwert von 125,3 ml/min nahezu entsprach. Die
Kurve der Leerversuche stieg in der dritten Meßperiode der
DA-Phase plötzlich steil auf 144,6 ml/min an. Im weiteren
Verlauf zeigte sie analog zur Inulinclearance ein ausge-
glichenes Bild mit mäßigen Schwankungen zwischen 126 und
137 ml/min, wobei insgesamt ein leichter tendenzieller An-
stieg sichtbar wurde. Der erwähnte plötzliche Anstieg wurde
durch das Verhalten der Probanden 5, 7 und 9 bewirkt. Sie

Probe	Leerversuch		Dopaminversuch	
	Median	Min/Max	Median	Min/Max
0	-	-	-	-
1	158,1	119,4 347,5	161,4	94,6 413,5
2	140,2	106,6 203,5	164,0	100,3 359,4
3	131,6	108,2 159,7	124,2	92,6 182,6
4	135,2	116,6 191,2	119,3	91,3 138,0
5	130,3	101,7 143,4	128,2	102,2 168,0
6	125,9	109,6 137,2	129,2	86,5 139,7
7	144,6	115,2 180,1	140,5	96,0 170,2
8	126,1	106,0 171,1	144,9	111,7 173,0
9	129,1	103,8 153,1	128,7	101,5 179,9
10	128,2	110,9 176,3	152,9	122,0 185,8
11	137,0	108,3 170,2	132,2	76,4 164,6
12	128,8	83,3 151,5	146,3	93,8 154,7
13	132,3	117,8 152,7	143,7	96,0 191,8

Tab. 15: Kreatininclearance (C_{kreat}) in ml/min.

erreichten zu diesem Zeitpunkt die niedersten Plasma-kreatininspiegel bei gleichzeitig hohem Harnfluß und sorgten somit entsprechend der allgemeinen Clearanceformel (siehe 2.4.) für Extremwerte der Kreatininclearance (Tab.15, S. 55). Interessanterweise handelte es sich um die drei jüngsten Probanden, von denen Nr. 5 und Nr. 9 auf Grund ihrer Größe und Körperoberfläche auch die höchsten Sollwerte hatten (siehe Tab. 1, S. 4). Die Tatsache, daß sich der rasante Anstieg der Werte trotz ähnlicher Extreme derselben Probanden in der Kurve der Inulinclearance nicht bemerkbar machte, war wiederum auf die größere Zahl der verwertbaren Inulinwerte ($n = 11$) zurückzuführen, wodurch bei der Medianbildung die Extremwerte verschliffen wurden. Der Median der DA-Versuche stieg unter der Wirkung des Katecholamins kontinuierlich bis auf ca. 145 ml/min an. Der folgende Einbruch war auf einen gleichzeitigen und teilweise erheblichen Clearancerückgang von sechs der acht Probanden zurückzuführen. Die letzte Meßperiode der DA-Phase war in Korrelation zu den niederen Kreatininplasmaspiegeln durch einen erneuten Gipfel mit 153 ml/min gekennzeichnet. Nach kurzem Abfall zu Beginn der Nachphase hielt sich die Kreatininclearance auf einem Niveau um 145 ml/min. Die Kreatininclearance verhielt sich offensichtlich beim Umstieg auf Wasserdurese und unter Anwendung des nierenwirksamen Katecholamins etwas instabil und es scheint, daß ihr in Fällen, in denen nur schwer ein steady state zu erreichen ist, die Inulinclearance überlegen ist.

Der Median der Kreatininexkretion (Abb. 7, S. 52 unten und Tab. 16, S. 57) verlief in beiden Versuchen annähernd identisch zur Kreatininclearance. Die relativ geringere Zunahme der Kreatininexkretion gegen Ende der DA-Zufuhr im Vergleich zur Kreatininclearance ließ auf fallende Plasmaspiegel schließen, was in der Graphik auch deutlich sichtbar wurde.

Probe	Leerversuch		Dopaminversuch	
	Median	Min/Max	Median	Min/Max
0	-	-	-	-
1	2,32	1,85 5,58	2,50	1,67 5,86
2	2,06	1,66 3,02	2,14	1,74 4,97
3	1,90	1,20 2,36	1,93	1,60 2,47
4	1,89	1,22 2,75	1,77	1,56 2,07
5	1,81	1,11 2,12	2,01	1,64 2,48
6	1,77	1,29 2,12	1,88	1,38 2,27
7	2,00	1,27 2,50	1,95	1,65 2,40
8	1,91	1,34 2,43	2,16	1,50 2,68
9	1,85	1,43 2,33	1,83	1,50 2,56
10	1,90	1,09 2,49	2,06	1,54 2,84
11	1,91	1,34 2,49	1,67*	1,13 2,23
12	1,97	1,24 2,31	1,96	1,54 2,48
13	1,91	1,24 2,43	1,98	1,65 2,61

Tab. 16: Kreatininexkretion (Kreat-Ex) in g/24 h.

Die initial hohen Werte beim Übergang von Antidiurese in Wasserdiurese, die deutlich über dem mittleren Sollwert lagen, scheinen, ähnlich wie beim Harnstoff, eine Art "Auswascheffekt" zu sein. Die signifikante Ausscheidungsdifferenz zwischen DA- und Leerversuchen zu Beginn der Nachphase ist eindeutig auf die massive Drosselung der Harnflüsse nach Absetzen der DA-Infusion zurückzuführen. Die Kreatininexkretion steht in ziemlich konstanter Beziehung zur Muskelmasse und zeigt außerdem eine auffällige Altersabhängigkeit. Diät und körperliche Aktivität spielen dagegen kaum eine Rolle. Unsere Sollwerte berechneten wir nach der Formel von TURNER und COHN (158; siehe 2.4.). Die Tatsache, daß unser Median für die Kreatininexkretion zumeist etwas über dem mittleren Sollwert von 1,77 g/24 h lag, ist vermutlich dadurch zu erklären, daß es sich bei unseren Probanden um überwiegend junge und gut trainierte Männer handelte, die möglicherweise eine überdurchschnittlich ausgeprägte Skelettmuskelmasse besaßen.

3.6. Natrium

Die Plasmaosmolarität wird in der Hauptsache durch das Plasmanatrium determiniert. Es ist daher nicht verwunderlich, daß die Kurven beider Parameter nahezu identisch sind (siehe Abb. 8, S. 59 und Abb. 4, S. 32). Der Plasmanatriumspiegel befand sich im Mittel während der gesamten Versuchsdauer im Normbereich (135 - 145 mmol/l) und schwankte um Werte zwischen 137,0 und 139,5 mmol/l. Lediglich vereinzelt lagen Minima außerhalb der unteren Normgrenze (siehe Tab.17, S. 60). Im DA-Versuch war ab dem Kulminationspunkt zur Hälfte der DA-Phase ein kontinuierlicher Abfall feststellbar, wie zuvor schon bei der Plasmaosmolarität.

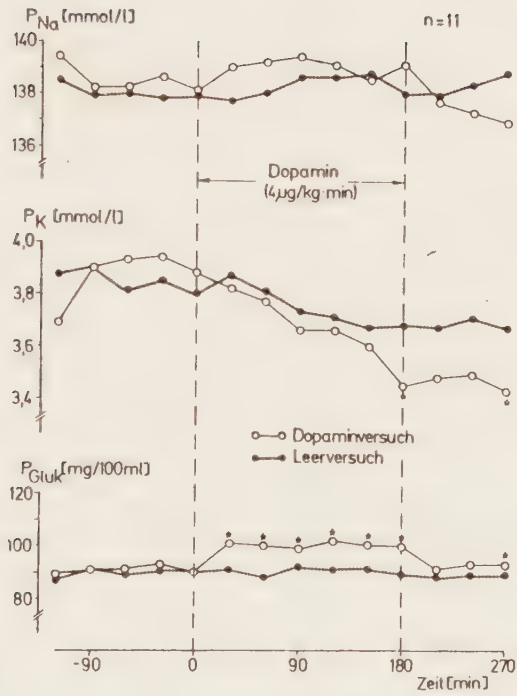


Abb. 8: Plasmanatrium (P_{Na}), Plasmakalium (P_K) und Plasmaglukose (P_{Gluk}).

Probe	Leerversuch		Dopaminversuch	
	Median	Min/Max	Median	Min/Max
0	138,5	136,2 142,5	139,4	138,7 144,2
1	137,9	133,9 139,5	138,2	136,1 140,3
2	138,0	135,6 139,0	138,2	135,2 139,4
3	137,8	136,1 140,8	138,6	135,5 140,7
4	137,9	136,7 140,4	138,1	135,5 140,9
5	137,7	136,9 139,8	139,0	134,3 140,8
6	138,0	135,6 140,0	139,2	133,8 141,2
7	138,6	136,6 139,9	139,4	135,6 141,1
8	138,6	137,2 139,5	139,1	135,8 140,5
9	138,7	137,1 140,7	138,5	135,9 140,2
10	138,0	137,3 141,7	139,1	136,8 140,6
11	137,9	136,7 141,0	137,7	135,7 139,4
12	138,3	135,5 141,5	137,3	136,5 140,5
13	138,8	135,6 139,7	136,9	135,6 139,0

Tab. 17: Plasmanatrium (P_{Na}) in mmol/l.

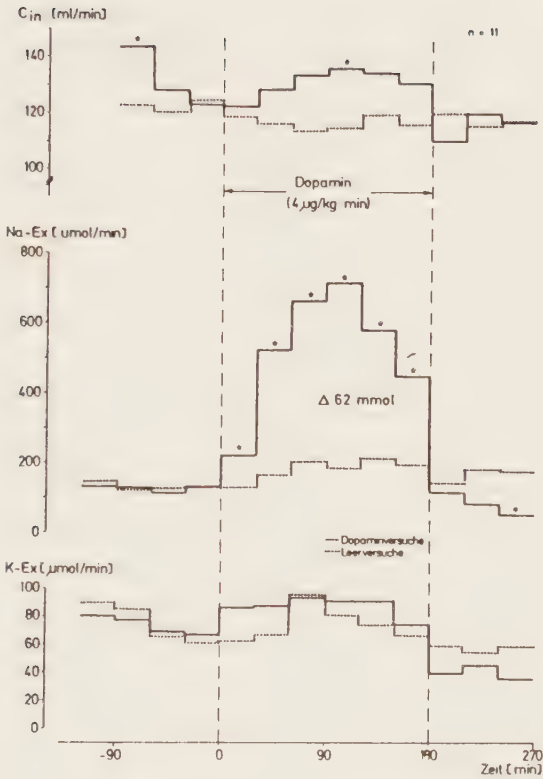


Abb. 9: Inulin-clearance (C_{in}), Natriumexkretion (Na-Ex) und Kaliumexkretion (K-Ex).

Probe	Leerversuch		Dopaminversuch	
	Median	Min/Max	Median	Min/Max
0	-	-	-	-
1	148,2	56,7 458,5	131,9	41,8 284,6
2	121,0	44,9 457,4	128,8	31,7 223,8
3	130,5	50,0 348,3	114,2	24,9 222,6
4	132,3	56,4 326,2	132,3	20,7 235,1
5	133,2	59,8 326,2	222,3*	93,1 890,2
6	167,8	72,5 402,5	527,4*	115,2 1196,2
7	203,0	80,1 413,8	668,1*	173,2 1842,8
8	191,7	79,2 451,1	719,0*	173,2 1276,5
9	212,5	76,7 478,6	584,3*	186,9 1291,7
10	197,6	39,7 511,2	452,4*	144,5 903,8
11	147,3	39,7 417,1	118,4	66,1 461,5
12	186,3	18,1 425,4	86,5	19,3 214,7
13	181,2	28,5 406,6	52,9*	11,0 214,1

Tab. 18: Natriumexkretion (Na-Ex) in $\mu\text{mol/min}$.

Die renale Natriumexkretion (Abb. 9, S. 61 und Tab. 18, S. 62) war während der Vor- und Kontrollphase der beiden Versuche mit im Mittel etwa $130 \mu\text{mol/min}$ nahezu gleich groß. Im Leerversuch erfolgte dann im weiteren Verlauf ein geringer Anstieg bis auf maximal etwa $200 \mu\text{mol/min}$, der wohl im Zusammenhang mit circadianen Rhythmen gesehen werden kann. Der Median des DA-Kollektivs stieg mit Beginn der DA-Infusion steil bis auf eine Höhe von ca. $720 \mu\text{mol/min}$, was in etwa dem $5 \frac{1}{2}$ -fachen des Ausgangswertes entsprach. Ein Proband erreichte sogar ein Maximum von $1843 \mu\text{mol/min}$. An den Minima wurde freilich deutlich, daß nicht alle Probanden diesen rasanten Anstieg zu verzeichnen hatten. Im Vergleich zu ihren niedrigeren Ausgangswerten war aber auch bei diesen Probanden eine deutliche Exkretionszunahme für Natrium erkennbar. In den letzten beiden Meßperioden der DA-Phase nahmen die Werte bereits wesentlich ab, und nach dem Ende der DA-Zufuhr fiel der Median dramatisch auf die Ausgangswerte und darunter. Der Exkretionsunterschied beider Kollektive war über die gesamte DA-Phase hinweg signifikant. Dies wurde auch in der Bilanz deutlich, die wir zwischen Natriumein- und Natriumausfuhr jeweils über die Zeit der Vor- und Kontroll-, der DA- sowie der Nachphase erhoben (Tab. 19, S. 64). Die Einfuhr ergab sich aus den 8 mmol/l Natrium in der Trinkflüssigkeit. Bei den Leerversuchen war in allen Phasen eine mäßig negative Bilanz erkennbar. Diese betrug bei den Leerversuchen in der Vor- und Kontrollphase im Mittel $- 5,6 \text{ mmol}$ in 2 Stunden, in dem Analog der DA-Phase $- 22,9 \text{ mmol}$ in 3 Stunden und in der Nachphase $- 10,3 \text{ mmol}$ in 1,5 Stunden. Die Bilanz der DA-Versuche lag in Vor- und Kontroll-, bzw. Nachphase mit jeweils etwa $- 3 \text{ mmol}$ ebenfalls gering im Minus. Die Bilanz während der DA-Zufuhr war mit $- 79,8 \text{ mmol}$ dagegen signifikant stärker negativ, d.h. gegenüber den Leerversuchen wurden unter der Wirkung von DA etwa 60 mmol Natrium

Probe	Leerversuch		Dopaminversuch	
	Median	Min/Max	Median	Min/Max

Trinkmenge (l)

0 - 4	1,85	1,62 2,35	1,64	1,62 2,55
5 - 10	1,38	-	1,38	0,84 1,61
11 - 13	0,69	-	0,69	0,66 0,89

Natriumeinfuhr (mmol)

0 - 4	14,8	13,0 18,8	13,1	13,0 20,4
5 - 10	11,0	-	11,0	6,7 12,9
11 - 13	5,5	-	5,5	5,3 7,1

Natriumausscheidung (mmol)

0 - 4	18,6	10,0 61,4	21,3	9,0 31,9
5 - 10	33,9	12,2 76,9	90,8	33,2 228,4
11 - 13	15,8	2,6 37,5	8,6	4,1 26,7

Natriumbilanz (mmol)

0 - 4	- 5,6	- 46,6 + 8,6	- 3,3	- 18,6 + 11,2
5 - 10	- 22,9	- 65,9 - 1,2	- 79,8*	-221,7 - 20,3
11 - 13	- 10,3	- 32,5 + 2,9	- 3,1	- 21,4 + 2,3

Tab. 19: Natriumbilanz während Vor- und Kontrollphase, Dopaminphase und Nachphase; die Natriumeinfuhr resultiert aus den 8 mmol/l Natrium in der zugeführten Trinkmenge.

Probe	Leerversuch		Dopaminversuch	
	Median	Min/Max	Median	Min/Max
0	-	-	-	-
1	-	-	-	-
2	0,87	0,26 2,49	0,64	0,21 1,16
3	0,70	0,28 2,23	0,70	0,17 1,31
4	0,80	0,32 1,79	0,79	0,17 1,36
5	0,88	0,36 2,01	1,41*	0,66 5,23
6	0,87	0,37 2,52	2,83*	0,85 7,75
7	1,06	0,46 2,71	3,64*	1,02 10,27
8	1,21	0,46 2,95	3,54*	1,06 8,28
9	1,27	0,37 2,83	2,88*	1,07 6,89
10	1,22	0,20 3,00	2,18*	0,85 5,94
11	1,06	0,20 2,45	0,95	0,40 3,66
12	1,00	0,15 2,47	0,56	0,10 1,26
13	1,04	0,18 2,44	0,36*	0,07 1,16

Tab. 20: Fraktionelle Natriumexkretion (FE_{Na}) in Prozent, die Werte wurden mittels Inulinclearance errechnet.

vermehrt ausgeschieden, was recht exakt dem oben demonstrierten Mehrverlust an osmotisch aktiven Substanzen von 100 mosm entspricht (siehe Abb. 4, S. 32 unten).

Die fraktionelle Natriumexkretion (Abb. 11, S. 76 und Tab. 20, S. 65) ist ein Maß für den Teil der glomerulär filtrierte Natriummenge, der tatsächlich ausgeschieden und nicht tubulär rückresorbiert wird. Im allgemeinen gilt eine Natriumausscheidung von 0,5 bis 1,0% des filtrierte Loads für einen gesunden Erwachsenen als "normal", natürlich in Abhängigkeit von diätetischen Gewohnheiten. Der Median unserer Leerversuche bestätigte diesen Befund, indem er mit der schon angesprochenen, möglicherweise circadianen, Schwankung und Werten zwischen 0,70 und 1,27% um die obere Normgrenze pendelte. Der Median der DA-Versuche folgte dagegen dem Bild der Natriumexkretion unter DA und wies mit mittleren Maximalwerten um 3,5% vom Load während der gesamten DA-Phase signifikante Differenzen auf. Dies war zu erwarten, da gemäß der Definition der fraktionellen Exkretion als Verhältnis von Natrium- zu Inulinclearance (siehe 2.4.) aus einer hohen Natriumexkretion bei mäßig steigender Inulinclearance eine erhöhte Ausscheidungsrate der filtrierte Natriummenge resultieren mußte.

3.7. Glukose und Kalium

Der normale Nüchternwert für Plasmaglukose (Abb. 8, S. 59 unten) im peripheren Venenblut wird im allgemeinen mit 60 bis 80 mg/100 ml angegeben. Unsere Werte waren mit durchschnittlich 90 mg/100 ml geringfügig höher, jedoch während des gesamten Leerversuchs konstant (siehe auch Tab. 21, S. 67). Unser DA-Kollektiv zeigte vermutlich auf Grund

Probe	Leerversuch		Dopaminversuch	
	Median	Min/Max	Median	Min/Max
0	87	82 104	89	84 107
1	91	84 106	91	79 109
2	90	75 102	91	84 108
3	91	79 106	93	82 104
4	91	81 105	90	81 105
5	91	82 104	101*	89 119
6	88	79 103	100*	93 107
7	92	79 103	99*	94 109
8	91	75 103	102*	89 106
9	91	73 102	100*	89 115
10	89	72 102	100*	87 121
11	88	76 100	92	79 112
12	89	76 98	93	81 107
13	89	74 99	93*	78 107

Tab. 21: Plasmaglukose (P_{Gluk}) in mg/100 ml.

Probe	Leerversuch		Dopaminversuch	
	Median	Min/Max	Median	Min/Max
0	3,87	3,57 4,20	3,69	3,35 4,10
1	3,90	3,34 4,26	3,90	3,52 4,33
2	3,81	3,55 4,12	3,93	3,53 4,64
3	3,85	3,50 4,19	3,94	3,28 4,34
4	3,80	3,46 4,16	3,88	3,32 4,42
5	3,87	3,25 4,11	3,82	3,36 4,71
6	3,81	3,22 4,28	3,77	3,37 4,09
7	3,73	3,14 4,42	3,66	3,35 3,96
8	3,71	3,13 4,62	3,66	3,22 3,83
9	3,67	3,26 4,43	3,60	3,25 3,76
10	3,68	3,29 4,33	3,45*	3,09 3,57
11	3,67	3,34 4,43	3,48	3,23 3,85
12	3,71	3,38 4,42	3,49	3,30 3,88
13	3,67	3,42 4,05	3,43*	3,33 3,84

Tab. 22: Plasmakalium (P_K) in mmol/l.

einer Beta-Stimulation während der Katecholaminzufuhr einen auf 100 mg/100 ml zwar mäßig, aber dennoch signifikant erhöhten Plasmaglukosespiegel.

Das Plasmakalium (Abb. 8, S. 59 Mitte und Tab. 22, S. 68) bewegte sich in den Leerversuchen mit Werten zwischen 3,90 und 3,47 mmol/l bei leicht fallender Tendenz an der unteren Grenze des Normbereichs (3,5 - 5,0 mmol/l). Der Medianverlauf des DA-Kollektivs hatte nach kurzem Anstieg in der Vor- und Kontrollphase einen etwas ausgeprägteren Abfall über die gesamte Versuchsdauer hinweg, der zu Beginn und am Ende der Nachphase sogar signifikante Differenzen zum Leerversuch erreichte, wobei die entsprechenden Werte mit 3,49 bis 3,43 mmol/l knapp unterhalb des Normbereiches lagen. Die Minima fielen mit 3,09 bis 3,33 mmol/l sogar relativ deutlich ab.

Die Kaliumexkretion (Abb. 9, S. 61 und Tab. 23, S. 70) nahm in beiden Kollektiven einen annähernd gleichen Verlauf ohne große Schwankungen. Einem mäßigen Rückgang während Vor- und Kontrollphase folgte in den Leerversuchen in der ersten Hälfte der DA-Phase, die zeitlich dem späten Vormittag entsprach, ein leichter Anstieg mit anschließendem tendenziellen Abfall. Der Wellenverlauf entsprach vermutlich ebenfalls einem circadianen Rhythmus. Der Gipfel des Medians der DA-Versuche lag zum selben Zeitpunkt sogar niedriger als der Kulminationspunkt der Leerversuche. Insgesamt verlief der Median der DA-Versuche fast während der gesamten Katecholaminzufuhr auf einem Plateau um 90 $\mu\text{mol/min}$ und zeigte lediglich in der Nachphase einen etwas stärkeren Abfall unter das Niveau der Leerversuche, sodaß die DA-Zufuhr keine deutliche Wirkung auf die Kaliumexkretion zeigte. Zwischen den Werten der DA- und Leerversuche ergab sich nur

Probe	Leerversuch		Dopaminversuch	
	Median	Min/Max	Median	Min/Max
0	-	-	-	-
1	89,2	37,8 237,3	80,4	20,5 164,3
2	84,7	38,5 158,7	77,5	19,8 142,8
3	65,1	43,0 134,6	69,0	19,8 128,7
4	61,0	30,5 149,3	67,2	16,0 101,2
5	62,3	23,1 149,3	86,5	16,8 102,2
6	66,5	17,1 115,5	87,4	16,9 130,9
7	96,0	18,8 123,2	93,2	29,5 166,8
8	80,6	18,6 135,6	90,9	39,8 196,8
9	74,1	18,9 134,7	91,0	32,6 189,6
10	66,2	19,8 138,1	74,6	30,7 159,7
11	59,2	16,7 95,4	39,6	18,0 119,0
12	54,8	22,7 92,7	45,3	29,8 105,5
13	59,0	22,4 76,1	36,0	16,5 105,4

Tab. 23: Kaliumexkretion (K-Ex) in $\mu\text{mol}/\text{min}$.

Probe	Leerversuch		Dopaminversuch	
	Median	Min/Max	Median	Min/Max
0	1,02	0,92 1,63	1,00	0,79 1,34
1	0,97	0,85 1,48	1,02	0,70 1,27
2	0,94	0,83 1,36	0,96	0,77 1,22
3	0,95	0,83 1,43	0,99	0,70 1,20
4	0,94	0,77 1,35	1,00	0,71 1,20
5	0,98	0,82 1,39	1,03	0,73 1,23
6	1,02	0,84 1,30	1,00	0,77 1,19
7	1,01	0,86 1,22	1,08	0,70 1,25
8	1,06	0,88 1,31	1,05	0,73 1,25
9	1,06	0,87 1,27	1,10	0,62 1,27
10	1,03	0,92 1,32	1,13	0,69 1,31
11	1,08	0,88 1,29	1,14	0,76 1,36
12	1,03	0,92 1,28	1,17	0,84 1,35
13	1,12	0,92 1,43	1,14	0,84 1,34

Tab. 24: Plasmaphosphatspiegel (P_{PO_4}) in mmol/l.

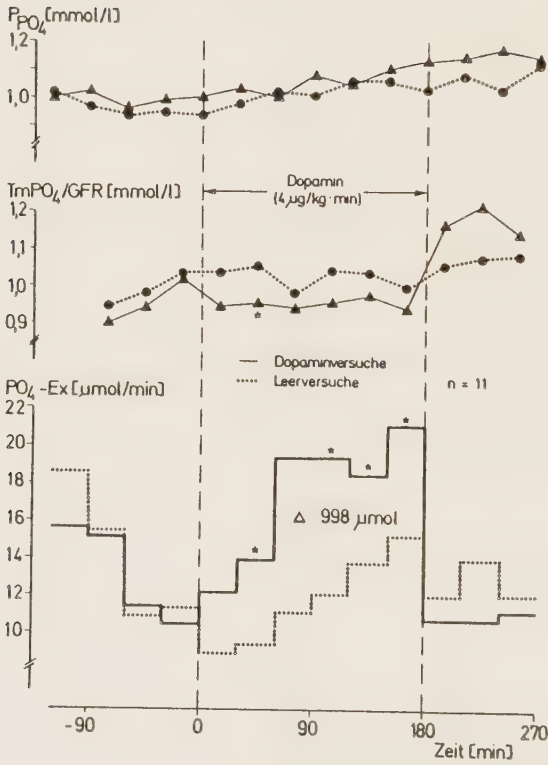


Abb. 10: Plasmaphosphat Spiegel (P_{PO_4}), renale Phosphat-schwelle (TmPO_4/GFR) und Phosphatexkretion ($\text{PO}_4\text{-Ex}$).

eine unwesentliche Differenz. Gleichzeitig entstand jedoch eine bemerkenswerte Hypokaliaemie (siehe Abb. 8, S. 59), die durch die mäßig Kaliumexkretion eigentlich nicht erklärbar war. Wir werden als alternative Hypothese später die Möglichkeit einer extrarenalen Kaliumdeposition unter der Wirkung des Katecholamins diskutieren.

3.8. Phosphat

Der Normbereich für Plasmaphosphat (Abb. 10 oben, S. 72 und Tab. 24, S. 71) wird im allgemeinen mit 0,8 bis 1,5 bzw. 1,7 mmol/l angegeben. Die Mediane beider Versuchskollektive bewegten sich in unseren Untersuchungen mit Werten zwischen 0,94 und 1,17 mmol/l recht exakt im Mittelfeld dieser Grenzen. Lediglich einige Minima lagen geringfügig im Sinne einer mäßigen passageren Hypophosphataemie außerhalb der unteren Normgrenze. Dabei traten nur bei einem Probanden die Minima überwiegend während der Dopaminzufuhr auf. Die Mediane beider Kollektive verliefen über den gesamten Versuchszeitraum nahezu identisch, wobei mit Beginn der DA-Phase ein kontinuierlicher leichter Anstieg zu verzeichnen war. Die Werte der DA-Versuche lagen in der Regel auf einem etwas höheren Niveau, fielen jedoch zweimal unter den Median der Leerversuche. Der Einfluß von DA blieb offensichtlich gering.

Deutlicher trat die Wirkung des Katecholamins bei der Phosphatexkretion (Abb. 10 unten, S. 72 und Tab. 25, S. 74) in Erscheinung, wenngleich nicht in dem auf Grund der Literatur (36) erwarteten hohen Maß. In der Vor- und Kontrollphase war das Verhalten beider Kurven fast kongruent, und die Phosphatexkretion zeigte zunächst abfallende Tendenz, ver-

Probe	Leerversuch		Dopaminversuch	
	Median	Min/Max	Median	Min/Max
0	-	-	-	-
1	18,69	6,62 31,64	15,66	3,57 36,98
2	15,54	2,95 26,54	15,13	2,24 26,70
3	11,04	2,21 18,69	11,46	1,93 19,56
4	11,44	2,07 23,79	10,48	2,15 17,70
5	9,02	1,99 21,69	12,16	2,18 28,82
6	9,50	1,93 21,54	13,95*	3,62 28,70
7	11,22	2,26 21,54	19,38	4,67 29,62
8	12,26	1,87 18,71	19,39*	4,67 32,67
9	13,87	1,38 21,54	18,45*	7,93 32,92
10	15,24	0,95 22,57	21,07*	8,54 35,59
11	12,06	0,95 21,00	10,78	2,45 18,94
12	14,11	0,95 22,26	10,78	3,54 16,64
13	12,18	1,50 23,79	11,21	2,00 23,34

Tab. 25: Phosphatexkretion ($\text{PO}_4\text{-Ex}$) in $\mu\text{mol/min}$.

gleichbar dem initialen Abfall der renalen Exkretion von Harnstoff und Kalium. Der Median der Leerversuche zeigte dann allerdings während der DA-Phase einen kontinuierlichen und verhältnismäßig steilen Anstieg von 9 auf 15 $\mu\text{mol}/\text{min}$, was einer physiologischen Zunahme der Phosphatausscheidung in den späten Vormittags- bis frühen Nachmittagsstunden entsprechen könnte, wobei während des gesamten Versuches keinerlei Phosphat zugeführt wurde. Demgegenüber zeigte das DA-Kollektiv mit Beginn der DA-Zufuhr eine erhöhte Ausscheidungsrate, erreichte bald ein Plateau um 19 $\mu\text{mol}/\text{min}$ und stieg schließlich bis auf 21 $\mu\text{mol}/\text{min}$ an. Signifikant höhere renale Exkretionsraten für Phosphat fanden sich unter DA gegenüber den Leerversuchen in der 2., 4., 5. und 6. 30-Minuten-Infusionsperiode. Mit dem Ende der DA-Infusion erfolgte ein rapider Abfall auf Werte um 11 $\mu\text{mol}/\text{min}$ und damit unter die Kurve der Leerversuche. Die Phosphatexkretion war unter DA zwar größer als in den Leerversuchen, in absoluten Zahlen betrug der Exkretionsunterschied freilich nur etwa 1 mmol/3 Stunden bzw. etwa 8 mmol auf 24 Stunden bezogen. Rechnet man selbst den Ausscheidungsgipfel von 21 $\mu\text{mol}/\text{min}$ auf 24 Stunden hoch, so erhält man nur eine Phosphatexkretion von 30 mmol/24 Stunden. Dies entspräche bei einem für die Phosphatexkretion eines gesunden Erwachsenen angenommenen Normalwert von 20 bis 40 mmol/24 Stunden gerade einem mittleren Maß bzw. unter Berücksichtigung der Nüchternheit der Probanden evtl. dem oberen Normbereich. Betrachtet man die Einzelverläufe, so ist ein Anstieg der Phosphatexkretion unter DA-Zufuhr in der Tendenz bei den meisten Probanden erkennbar, selbst bei den Minima (Tab. 25, S. 74), die im übrigen in beiden Versuchen fast ausschließlich von demselben Probanden gebildet wurden. Einzelne Maxima erreichten immerhin Werte um 35 $\mu\text{mol}/\text{min}$. Auffallend ist, daß die relativ hohe Phosphatexkretion unter DA mit insgesamt eher steigenden Plasmaphosphatwerten vergesellschaftet war.

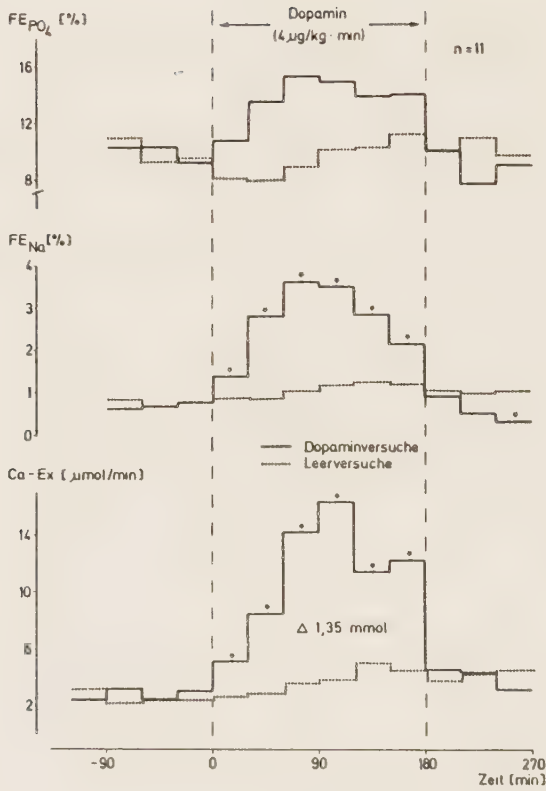


Abb. 11: Fraktionelle Phosphatexkretion (FE_{PO_4}), fraktionelle Natriumexkretion (FE_{Na}) und Calciumexkretion (Ca-Ex).

Probe	Leerversuch		Dopaminversuch	
	Median	Min/Max	Median	Min/Max
0	-	-	-	-
1	-	-	-	-
2	11,07	2,68 23,58	10,30	2,04 18,09
3	9,24	1,99 17,51	10,36	2,02 15,45
4	9,53	1,85 22,46	9,29	1,95 13,98
5	8,08	1,77 22,12	10,81	1,97 15,69
6	8,00	1,48 22,16	13,59	2,95 20,78
7	8,90	1,98 22,33	15,39	2,18 24,77
8	10,18	1,54 17,01	14,95	3,66 26,04
9	10,23	0,98 19,96	13,92	5,97 24,86
10	11,17	0,69 20,46	14,09	6,36 25,60
11	10,00	0,62 18,26	10,16	3,96 13,42
12	11,07	1,01 19,65	7,83	3,00 10,31
13	9,71	1,20 20,22	9,15	2,91 13,21

Tab. 26: Fraktionelle Phosphatexkretion (FE_{PO_4}) in Prozent;
die Werte wurden mittels Inulinclearance errechnet.

Analog zur fraktionellen Natriumexkretion verstehen wir die fraktionelle Phosphatexkretion (Abb. 11 oben, S. 76 und Tab. 26, S. 77) als Verhältnis von Phosphat- zu Inulin-clearance bzw. Glomerulumfiltrat (siehe 2.4.). Sie ist demnach ein Maß für die Phosphatexkretion, bezogen auf das filtrierte Load. Von den täglich etwa 180 mmol glomerulär filtrierten Phosphats werden normalerweise nur bis zu 20% ausgeschieden ($FE_{PO_4} = 0,2$). Der Prozentsatz kann also beim gesunden Erwachsenen zwischen nahezu Null und 20% schwanken und ist abhängig von Plasmaphosphat Spiegel, Phosphatzufuhr, Glomerulumfiltrat, Parathormon Spiegel etc. Der Median der Leerversuche für FE_{PO_4} zeigte einen abgeschwächten, aber in der Tendenz mit der Phosphatexkretion korrelierten Verlauf mit einer Phosphatausscheidung zwischen 8 und 11% vom filtrierten Load. Der Median der DA-Versuche erreichte bis zur Hälfte der DA-Zufuhr ca. 15% und blieb dann für zwei Stunden in etwa auf diesem Niveau, um mit Absetzen von DA unter die entsprechenden Werte der Leerversuche abzufallen.

Die fraktionelle Exkretion ist allerdings kein sehr gutes Maß zur Beurteilung der renalen Behandlung von Phosphat, und BLJVOET (19) lieferte mit dem $TmPO_4/GFR$ einen wesentlich aussagekräftigeren Parameter (siehe 2.6.). Hohe Werte für $TmPO_4/GFR$ bedeuten eine besonders aktive tubuläre Phosphatrückresorption. Werte unter 0,8 mmol/l signalisieren dagegen eine u.U. pathologisch verminderte Resorptionsfähigkeit der Tubuli für Phosphat. Ein wesentlicher Vorteil besteht darin, daß bereits mit einem einzigen Wertepaar von Plasmaphosphat Spiegel und fraktioneller Phosphatexkretion auf die theoretische Schwellenwertkonzentration $TmPO_4/GFR$ und damit auf die tubuläre Resorptionsfähigkeit geschlossen werden kann. Es sei nochmals daran

Probe	Leerversuch		Dopaminversuch	
	Median	Min/Max	Median	Min/Max
0	-	-	-	-
1	-	-	-	-
2	0,948	0,714 1,393	0,900	0,764 1,224
3	0,982	0,745 1,525	0,942	0,765 1,312
4	1,033	0,631 1,546	1,015	0,774 1,235
5	1,035	0,619 1,551	0,943	0,685 1,254
6	1,055	0,646 1,465	0,950*	0,656 1,230
7	0,982	0,675 1,485	0,939	0,621 1,323
8	1,042	0,742 1,586	0,954	0,656 1,373
9	1,037	0,717 1,419	0,973	0,671 1,212
10	0,995	0,727 1,391	0,937	0,637 1,239
11	1,056	0,757 1,521	1,161	0,698 1,373
12	1,071	0,748 1,506	1,213	0,927 1,449
13	1,080	0,738 1,591	1,135	0,994 1,460

Tab. 27: TmPO_4/GFR in mmol/l, berechnet mittels Inulin-clearance.

Probe	Leerversuch		Dopaminversuch	
	Median	Min/Max	Median	Min/Max
0	-	-	-	-
1	0,956	0,782 1,394	0,998	0,833 1,416
2	0,998	0,730 1,460	1,016	0,887 1,289
3	0,975	0,739 1,515	1,051	0,814 1,214
4	1,039	0,636 1,575	1,076	0,796 1,204
5	1,060	0,620 1,539	1,031	0,725 1,257
6	1,033	0,652 1,447	0,978	0,747 1,231
7	1,009	0,687 1,466	0,960	0,663 1,329
8	0,997	0,770 1,586	0,962	0,760 1,399
9	1,020	0,700 1,409	0,930	0,678 1,252
10	1,010	0,719 1,379	0,996	0,715 1,272
11	1,086	0,741 1,528	1,182	0,895 1,436
12	1,068	0,731 1,500	1,238	0,995 1,456
13	1,102	0,729 1,608	1,194	1,054 1,545

Tab. 28: TmPO_4/GFR in mmol/l, berechnet mittels Kreatinin-clearance.

erinnert, daß TmPO_4/GFR per definitionem demjenigen Plasmaspiegel entspricht, bei dem theoretisch ein phosphatfreier Urin ausgeschieden wird.

Der Median der Leerversuche für TmPO_4/GFR (siehe Abb. 10, S. 72 und Tab. 27, S. 79) zeigte über den gesamten Versuchsverlauf hinweg eine langsam steigende Tendenz von Ausgangswerten um 0,95 auf etwa 1,08 mmol/l. Der Median des DA-Kollektivs lag unter der Wirkung des Katecholamins zwar eindeutig, quantitativ aber nur geringfügig, unter den Werten der Leerversuche und überschritt diese in der Nachphase deutlich.

Wir haben somit gefunden, daß unter dem Einfluß von DA die renale Schwellenwertkonzentration TmPO_4/GFR eine mäßige Absenkung erfuhr. Daraus resultierte eine quantitativ allerdings nicht sehr ausgeprägte Phosphaturie mit entsprechend zunehmender Phosphatexkretion und einer analog dazu steigenden fraktionellen Phosphatexkretion. Gleichzeitig aber erfolgte auch ein mäßiger Anstieg des Plasmaphosphatspiegels, und wir werden diese Phänomene noch ausführlich diskutieren.

3.9. Calcium

Abb. 12, S. 82, zeigt neben dem aktuellen pH-Wert die Mediane des ionisierten Calciums im Vollblut (Ca^{++} ; Normalbereich 1,15 - 1,30 mmol/l) und des Gesamtcalciums im Plasma (Ca_T ; Normalbereich 2,05 - 2,65 mmol/l).

Der Median des ionisierten Calciums, das ja die im Extrazellulärraum aktive und hinsichtlich elektro-physiologischer

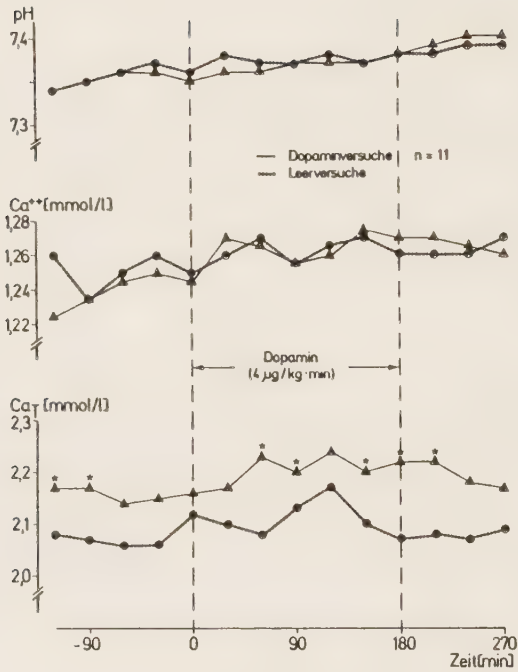


Abb. 12: Wasserstoffionenkonzentration (pH), ionisiertes Calcium im Vollblut (Ca⁺⁺) in mmol/l und Gesamtcalcium im Plasma (Ca_T) in mmol/l.

Probe	Leerversuch		Dopaminversuch	
	Median	Min/Max	Median	Min/Max
0	1,26	1,16 1,30	1,23	0,94 1,30
1	1,24	1,17 1,30	1,24	1,17 1,27
2	1,25	1,18 1,30	1,25	1,20 1,29
3	1,26	1,19 1,30	1,25	1,21 1,29
4	1,25	1,20 1,32	1,25	1,22 1,29
5	1,26	1,20 1,33	1,27	1,23 1,29
6	1,27	1,21 1,32	1,27	1,22 1,29
7	1,26	1,23 1,33	1,26	1,23 1,32
8	1,27	1,22 1,32	1,26	1,20 1,32
9	1,27	1,22 1,32	1,28	1,23 1,32
10	1,26	1,23 1,31	1,27	1,22 1,31
11	1,26	1,23 1,31	1,27	1,21 1,31
12	1,26	1,23 1,33	1,27	1,21 1,31
13	1,27	1,25 1,33	1,26	1,22 1,32

Tab. 29: Ionisiertes Calcium (Ca^{++}) in mmol/l.

Prozesse bedeutsame Fraktion darstellt, bewegte sich in beiden Versuchen innerhalb des Normbereiches. Die Wertekurven beider Kollektive verliefen annähernd gleich und trotz eines verhältnismäßig unruhigen Verlaufes war insgesamt eine leicht steigende Tendenz erkennbar. Ein signifikanter Unterschied zwischen DA- und Leerversuch war zu keiner Zeit feststellbar, und es war beeindruckend, wie konstant der enge Bereich dieser vitalen Größe trotz extremer Ausscheidungsbedingungen unter DA-Zufuhr (siehe unten) eingehalten wurde. Auch von den Extremwerten (Tab. 29, S. 83) lag nur einer unterhalb bzw. einige geringfügig oberhalb der Normgrenzen. Die Maxima stammten dabei in beiden Versuchen überwiegend von demselben Probanden.

Die Mediane des Gesamtcalciums im Plasma verliefen eher im unteren Drittel des Normbereiches. Daraus ergaben sich für die nichtionisierte Calciumfraktion ($\text{Ca}_T - \text{Ca}^{++}$), die normalerweise ca. $2,35 - 1,25 = 1,10$ mmol/l betragen sollte, durchschnittlich etwas erniedrigte Werte. Die unruhigen Konturen beider Wertekurven ließen keinen bestimmten Rhythmus erkennen und der Verlauf zwischen dem Median der DA-Versuche und dem Median der Leerwerte war teils parallel, teils divergierend. Auf Grund des höheren Wertenniveaus der DA-Versuche und einer gelegentlichen Phasenverschiebung der Gipfel bzw. Täler traten insbesondere unter DA-Zufuhr signifikante Differenzen auf. Die Maxima lagen nie, die Minima des öfteren außerhalb des Normalwertbereiches (Tab. 30, S. 85). Während die Mediane von DA- und Leerversuchen des ionisierten Calciums eine gute Übereinstimmung zeigten, waren die Mediane des Gesamtcalciums von der Kontur her zwar weitgehend identisch, jedoch parallel verschoben. Die Ursache darf zumindest zum Teil in den durchgehend höheren Plasmaproteinspiegeln der DA-Versuche gesehen werden.

Probe	Leerversuch		Dopaminversuch	
	Median	Min/Max	Median	Min/Max
0	2,08	1,90 2,20	2,17*	2,10 2,34
1	2,07	1,90 2,27	2,17*	2,04 2,38
2	2,06	1,91 2,27	2,14	2,09 2,30
3	2,06	1,92 2,33	2,15	2,09 2,29
4	2,12	1,95 2,36	2,16	2,07 2,22
5	2,17	1,94 2,29	2,17	2,03 2,26
6	2,08	2,00 2,22	2,23*	2,04 2,33
7	2,13	2,01 2,27	2,20*	2,11 2,32
8	2,17	1,97 2,27	2,24	2,05 2,34
9	2,10	1,96 2,21	2,20*	2,05 2,41
10	2,07	1,99 2,27	2,22*	2,11 2,35
11	2,08	1,98 2,28	2,22*	2,08 2,40
12	2,07	2,01 2,31	2,18	2,07 2,35
13	2,09	1,99 2,27	2,17	2,07 2,34

Tab. 30: Gesamtcalcium (Ca_T) in mmol/l.

Probe	Leerversuch		Dopaminversuch	
	Median	Min/Max	Median	Min/Max
0	-	-	-	-
1	3,35	1,38 7,60	2,45	1,71 6,09
2	2,32	1,20 9,06	3,21	1,71 6,98
3	2,66	1,28 9,80	2,52	1,62 6,89
4	2,56	1,45 10,79	3,07	1,24 7,14
5	2,79	1,10 9,89	5,18*	1,90 20,59
6	3,00	1,43 11,35	8,53*	4,89 26,18
7	3,74	1,76 10,71	14,26*	6,43 34,02
8	3,96	2,47 9,02	16,40*	6,43 26,00
9	5,11	2,41 11,74	11,48*	7,41 22,54
10	4,59	3,12 12,54	12,34*	5,66 18,14
11	3,87	1,68 9,05	4,62	0,59 13,33
12	4,33	1,91 11,98	4,45	0,35 8,43
13	4,67	1,70 12,45	3,25	0,21 6,19

Tab. 31: Renale Calciumexkretion (Ca-Ex) in $\mu\text{mol/min}$.

Aus Abb. 11 unten, S. 76 und Tab. 31, S. 86 geht die renale Calciumexkretion hervor. Sie lag während der Vor- bzw. Kontrollphase für beide Versuchskollektive nahezu gleich zwischen im Mittel 2,3 und 3,3 $\mu\text{mol}/\text{min}$. Dies ergäbe hochgerechnet ca. 3 - 5 mmol/24 Stunden, was recht exakt der Calciumexkretion einer Normalperson unter typischer Mischkost entspricht (PARFITT, 133). In den Leerversuchen erfolgte anschließend ein mäßiger und kontinuierlicher Anstieg mit einem Maximum gegen Ende der DA-Phase. Im DA-Kollektiv war, analog zur Natriumexkretion, der Einfluß des Katecholamins deutlich zu erkennen. Der Median stieg mit Beginn der DA-Zufuhr steil bis auf einen Gipfel bei 16,4 $\mu\text{mol}/\text{min}$ an, was in etwa ebenfalls dem 5 1/2-fachen des Ausgangswertes entsprach. Bis zum Ende der DA-Infusion hielt sich der Median auf einem Niveau um 12 $\mu\text{mol}/\text{min}$. Danach sank er rapide auf Werte um 4 $\mu\text{mol}/\text{min}$. Die durchgehend signifikante Ausscheidungsdifferenz zwischen DA- und Leerversuchen während der dreistündigen DA-Phase betrug kumuliert im Mittel 1,35 mmol. Auf den Tag hochgerechnet betrüge dies eine Exkretionsmenge von 10,8 mmol, was bei einem angenommenen Normalbereich von ca. 3 bis 5 mmol/24h gut dem Doppelten der normalen Calciumexkretion entspräche. In den Einzelverläufen wurden zum Teil erhebliche Unterschiede im Exkretionsmuster sichtbar, worauf wir in der Diskussion noch eingehen werden. Die Maxima der Leerwerte stammen von einer Person, ebenso überwiegend die Minima. In den DA-Versuchen waren die Extrema etwas verteilter. Der weite Bereich ging von 0,21 bis 34,02 $\mu\text{mol}/\text{min}$ (siehe Tab.31, S. 86).

Probe	Leerversuch		Dopaminversuch	
	Median	Min/Max	Median	Min/Max
0	7,34	7,30 7,37	7,34	7,27 7,40
1	7,35	7,33 7,38	7,35	7,31 7,41
2	7,36	7,33 7,40	7,36	7,30 7,41
3	7,37	7,32 7,39	7,36	7,33 7,41
4	7,36	7,33 7,41	7,35	7,32 7,41
5	7,38	7,34 7,42	7,36	7,33 7,42
6	7,37	7,34 7,41	7,36	7,33 7,45
7	7,37	7,35 7,43	7,37	7,34 7,40
8	7,38	7,35 7,40	7,37	7,35 7,41
9	7,37	7,35 7,41	7,37	7,35 7,43
10	7,38	7,36 7,43	7,38	7,35 7,46
11	7,38	7,34 7,43	7,39	7,36 7,43
12	7,39	7,36 7,44	7,40	7,38 7,43
13	7,39	7,36 7,44	7,40	7,37 7,44

Tab. 32: Wasserstoffionenkonzentration (pH).

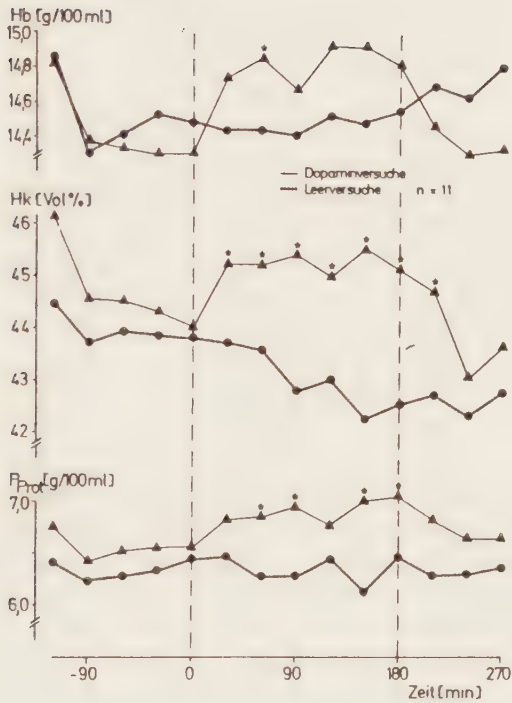


Abb. 13: Haemoglobinkonzentration (Hb) in g/100 ml, Haematokrit (Hk) in Volumenprozent und Plasma-proteinkonzentration (P_{Prot}) in g/100 ml.

3.10. pH-Wert, Haemoglobin, Haematokrit, Plasmaprotein-
konzentration

Abb. 12 oben, S. 82 zeigt den nahezu identischen Verlauf der mittleren pH-Werte beider Versuche. Über den gesamten Versuchszeitraum gesehen ist eine leicht ansteigende Tendenz von 7,34 bis ca. 7,40 zu erkennen, wobei der Anstieg im DA-Kollektiv vom Beginn der DA-Zufuhr bis zum Versuchsende minimal stärker ausgeprägt war und die Werte auf einem etwas niedrigeren Niveau lagen. Die Minima unterschritten jedoch nur einmal 7,30. Die Maxima gingen über 7,46 nicht hinaus (siehe Tab. 32, S. 88).

Abb. 13, S. 89 verdeutlicht den Verlauf von Haemoglobin, Haematokrit und Plasmaproteinkonzentration. Während der Vor- und Kontrollphase verliefen die Mediane von DA- und Kontrollkollektiv für alle drei Parameter weitgehend parallel. Die Werte der Leerversuche für Haemoglobin und Plasmaproteinkonzentration zeigten im weiteren Verlauf nur geringfügige Schwankungen, während der Median der Haematokritwerte im Leerversuch eine fallende Tendenz aufwies. Unter der Wirkung von DA erfuhren alle drei Parameter einen deutlichen Anstieg mit teilweise signifikanten Differenzen zu den Werten der Leerversuche. Die Differenzen der Haematokritwerte waren unter DA sogar durchgehend signifikant und zeigten eine ausgeprägte Divergenz. Mit dem Ende der DA-Infusion fielen alle drei Parameter innerhalb einer Stunde auf die Ausgangswerte bzw. darunter ab. Die Extrema reichten beim Haemoglobin von etwa 13 bis 16 g/100 ml (Tab. 33, S. 91), beim Haematokrit von ca. 40 bis knapp über 50 Vol% (Tab. 34, S. 92) und bei der Plasmaproteinkonzentration von 5,3 bis 7,6 g/100 ml (Tab. 35, S. 93). Bei den Medianen der Plasmaproteinkonzentration erfolgte ähnlich wie beim Gesamt-

Probe	Leerversuch		Dopaminversuch	
	Median	Min/Max	Median	Min/Max
0	14,86	14,23 15,59	14,82	13,54 16,22
1	14,31	13,83 14,97	14,38	12,95 16,03
2	14,42	13,76 15,45	14,34	13,21 15,34
3	14,53	13,83 15,67	14,31	13,19 15,45
4	14,49	13,68 15,19	14,31	13,10 15,61
5	14,45	13,90 15,34	14,75	13,83 15,81
6	14,45	13,57 15,45	14,86 [*]	14,05 15,89
7	14,42	13,50 15,56	14,68	14,12 16,05
8	14,53	13,68 15,34	14,93	13,94 16,14
9	14,49	13,72 15,48	14,93	14,07 15,78
10	14,56	13,67 15,12	14,82	14,18 16,11
11	14,70	13,57 15,23	14,47	13,70 15,67
12	14,64	13,76 16,03	14,31	13,57 15,85
13	14,82	13,43 16,11	14,34	13,57 15,45

Tab. 33: Haemoglobinkonzentration (Hb) in g/100 ml.

Probe	Leerversuch		Dopaminversuch	
	Median	Min/Max	Median	Min/Max
0	44,45	42,85 47,10	46,16	42,99 50,36
1	43,73	39,81 44,56	44,59	41,63 48,44
2	43,94	41,40 47,00	44,53	41,67 48,53
3	43,86	41,20 46,51	44,33	41,72 47,67
4	43,80	40,25 46,19	44,04	41,42 48,78
5	43,70	40,28 46,38	45,26*	41,99 48,97
6	43,60	40,37 45,75	45,25*	42,50 48,75
7	42,80	40,91 46,36	45,43*	43,19 48,62
8	43,02	40,37 46,64	45,01*	42,85 49,09
9	42,26	40,13 45,21	45,58*	43,89 49,19
10	42,54	39,31 45,58	45,17*	42,51 50,08
11	42,73	39,86 44,75	44,72*	42,45 47,75
12	42,35	40,03 45,28	43,08	41,78 49,06
13	42,77	40,21 49,29	43,69	43,04 47,68

Tab. 34: Haematokrit (Hk) in Volumenprozent.

Probe	Leerversuch		Dopaminversuch	
	Median	Min/Max	Median	Min/Max
0	6,41	5,64 7,27	6,77	6,13 7,31
1	6,23	5,79 7,16	6,42	5,70 6,78
2	6,28	5,47 7,35	6,52	5,71 6,98
3	6,32	5,51 7,46	6,55	5,60 7,25
4	6,44	5,49 7,44	6,56	5,81 7,41
5	6,46	5,60 7,35	6,82	5,81 7,51
6	6,27	5,36 7,42	6,85*	5,90 7,44
7	6,27	5,30 7,44	6,95*	5,90 7,44
8	6,44	5,41 7,35	6,78	5,77 7,45
9	6,12	5,64 7,29	7,01*	5,77 7,47
10	6,46	5,64 7,60	7,06*	5,92 7,63
11	6,28	5,51 7,46	6,82	5,66 7,23
12	6,30	5,59 7,33	6,65	5,60 7,29
13	6,36	5,51 7,39	6,65	5,64 7,29

Tab. 35: Plasmaproteinkonzentration (P_{Prot}) in g/100 ml.

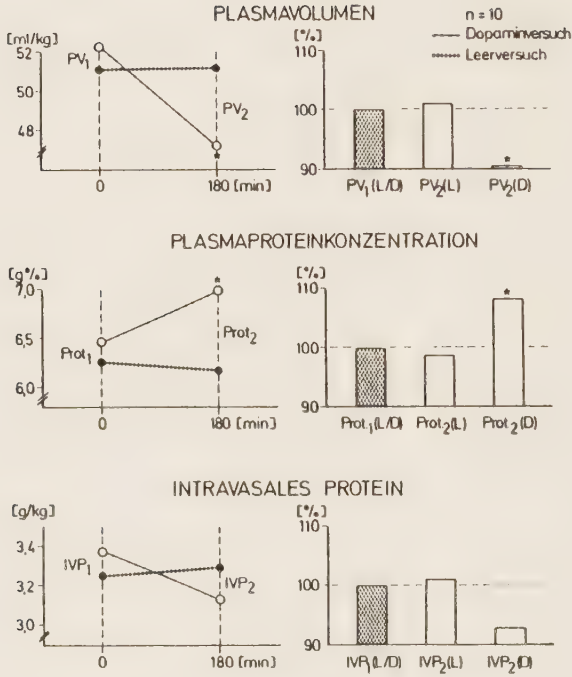


Abb. 14: Darstellung der Ergebnisse der Plasmavolumenmessungen mit Evans-Blue.

calcium (siehe Abb. 12, S. 82) eine Parallelverschiebung zwischen DA- und Leerversuchen, deren Ursache unklar ist. Der Median der Leerversuche bewegte sich somit durchgehend knapp unterhalb des Normbereichs für die Plasmaproteinkonzentration, der im allgemeinen mit 6,5 - 8,0 g/100 ml angegeben wird.

Der demonstrierte Anstieg von Haemoglobin, Haematokrit und Plasmaproteinkonzentration unter der Wirkung des Katecholamins sollte einer Abnahme des Plasmavolumens entsprechen.

3.11. Ergebnisse der Plasmavolumenmessungen mit Evans-Blue

Abb. 14, S. 94 zeigt auf der linken Seite das Verhalten des Plasmavolumens (PV), ausgedrückt in ml/kg, die Plasmaproteinkonzentration (Prot) und die intravasale Proteinmenge (IVP), ausgedrückt in g/kg, zu Beginn bzw. am Ende der dreistündigen Beobachtungszeit mit und ohne DA-Infusion. Im rechten Teil der Abbildung sind die prozentualen Veränderungen der genannten Parameter dargestellt, wobei die Werte der ersten PV-Messung zu 100% gesetzt wurden. Die entsprechenden Absolutwerte sind zusätzlich der Tab. 36, S. 96 zu entnehmen. Die Ergebnisse stammen von nur 10 der 11 untersuchten Probanden, da in einem Falle aus technischen Gründen das PV am Ende der Beobachtungszeit im Leerversuch nicht bestimmt werden konnte.

Es ist klar ersichtlich, daß während der Leerversuche alle drei genannten Parameter nur minimale Veränderungen erfuhren.

Leerversuch		Dopaminversuch	
Median	Min/Max	Median	Min/Max

Plasmavolumen

PV ₁ (ml)	3727	3284 4074	3791	3179 4119
PV (ml/kg)	51,08	43,81 57,80	52,23	41,11 55,51
PV ₁ (%v. Soll)	114,4	110,0 125,5	115,1	103,0 127,8
PV ₂ (ml)	3759	2959 4386	3318	2800 3892
PV ₂ (ml/kg)	51,13	45,53 59,21	47,16*	39,95 54,05

Plasmaproteinkonzentration (g%)

Prot ₁	6,26	5,50 7,60	6,45	5,75 7,38
Prot ₂	6,18	5,55 7,03	6,98*	5,77 7,50

intravasales Protein

IVP ₁ (g)	228,2	196,4 309,6	249,3	182,8 277,4
IVP ₁ (g/kg)	3,25	2,73 3,58	3,37	2,62 3,80
IVP ₂ (g)	230,9	180,2 308,3	229,5	178,9 271,1
IVP ₂ (g/kg)	3,29	2,77 4,11	3,13	2,82 3,71

Tab. 36: Plasmavolumen in ml/kg; Plasmaproteinkonzentration in g%; intravasales Protein in g/kg; n = 10.

Der Median für das PV betrug zu Beginn der Beobachtungszeit in den Leerversuchen 3727 ml, entsprechend 51,1 ml/kg und am Ende 3759 ml, entsprechend ebenfalls 51,1 ml/kg. Die niedrigsten gemessenen Einzelwerte lagen bei etwa 45 ml/kg und die höchsten knapp unter 60 ml/kg. Bezogen auf die Sollwerte nach HURLEY (76) ergab sich somit, daß die von uns untersuchten Probanden zu Beginn der Beobachtungszeit bei den Leerversuchen ein mittleres PV von 114% vom Soll aufwiesen. Ebenso wie das PV zeigten auch die Mittelwerte für Plasmaproteinkonzentration und intravasale Proteinmenge in den Leerversuchen zwischen Beginn und Ende der Beobachtungszeit nur minimale Veränderungen.

Der Median für das PV unmittelbar vor Beginn der DA-Infusion betrug 3791 ml, entsprechend 52,2 ml/kg oder 115% vom Soll. Er lag damit absolut in der gleichen Größenordnung wie der korrespondierende Wert der Leerversuche. Am Ende der dreistündigen DA-Infusion fand sich aber im Gegensatz zu den Leerversuchen eine signifikante Abnahme des PV um im Mittel etwa 470 ml, entsprechend etwa 10% vom Ausgangswert. Gleichzeitig fand sich unter der Wirkung des Katecholamins eine signifikante Zunahme der Plasmaproteinkonzentration von etwa 6,5 auf ungefähr 7,0 g/ml, und die IVP hatte im Mittel um rund 20 g, oder etwa 7% abgenommen. Diese Abnahme der IVP war allerdings statistisch nicht zu sichern.

Tab. 37, S. 98 zeigt zur weiteren Verdeutlichung des DA-Effektes die Einzelwerte aller 10 Probanden für PV, Prot. und IVP vor Beginn und am Ende der dreistündigen Katecholaminapplikation. Es wird deutlich, daß bei allen 10 Probanden das PV abgenommen hatte, wenn auch in sehr unterschiedlichem Maße. So betrug die geringste Abnahme etwa 80 ml und die größte etwa 900 ml. Die Plasmaproteinkonzentration zeigte bei 8 der 10 Probanden eine mehr oder weni-

Proband (Nr.)	PV ₁ (ml)	PV ₂	Prot ₁ (g/100 ml)	Prot ₂	IVP ₁ (g)	IVP ₂
1	4015	3537	6,55	7,25	263	256
2	3317	2800	5,85	6,82	194	191
3	3199	2956	6,86	7,23	220	214
4	3823	3763	6,38	6,97	244	262
5	3759	3615	7,38	7,50	277	271
6	3368	3090	5,96	6,46	201	200
7	3179	3100	5,75	5,77	183	179
8	3948	3050	6,51	6,98	257	213
9	4119	3536	6,60	7,04	272	249
10	3997	3892	6,37	6,30	255	245

Tab. 37: Veränderungen des Plasmavolumens (PV), der Plasma-
proteinkonzentration (Prot) und der intravasalen
Proteinmenge (IVP) bei 10 Probanden durch die drei-
stündige Dopamininfusion.

ger deutliche Zunahme. Die IVP hatte bei 9 Probanden zwischen minimal 1 g und maximal 44 g abgenommen, dagegen bei einem Probanden um 18 g zugenommen.

Auf Grund der in Abb. 14 (S.94) bzw. Tab. 36 und 37 (S.96 und 98) dargestellten Befunde kommen wir also zu dem Ergebnis, daß PV, Prot. und IVP ohne Katecholaminapplikation unter den eingangs beschriebenen Rahmenbedingungen über eine dreistündige Beobachtungszeit praktisch konstant blieben, wohingegen durch die Applikation von $4 \mu\text{g/kg} \times \text{min}$ Dopamin eine signifikante Abnahme des Plasmavolumens um rund 10% und eine Abnahme der IVP um rund 7% erfolgte.

Berücksichtigt man den Verlauf von Haematokrit und Plasmaproteinkonzentration, wie wir ihn anhand von Abb. 13, S.89 dargestellt hatten, so scheint der Schluß gerechtfertigt, daß die eben beschriebenen Veränderungen des PV und der IVP unter DA relativ rasch erfolgen, während der dreistündigen Infusionszeit relativ konstant fortbestehen und auch vor Ende der Infusionsphase keine Rückbildungstendenz zeigen. Ebenso darf man annehmen, daß mit dem Absetzen des Katecholamins eine relativ rasche Wiederauffüllung des Plasmavolumens erfolgt.

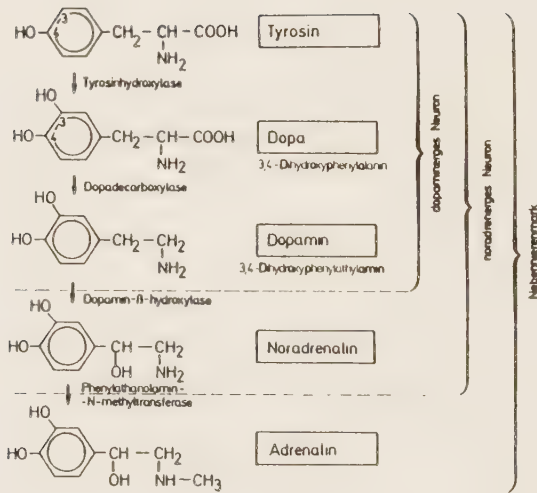


Abb. 15: Synthese der Katecholamine nach FORTH (51).

4. Diskussion

4.1. Dopamin (DA): Synthese und Abbau

Abb. 15, S. 100 (51) zeigt die Synthesekette der Katecholamine. Die nichtessentielle aromatische Aminosäure Tyrosin wird aus der Blutbahn in den intraneuralen Raum aufgenommen. Im Zytosol erfolgt in zwei Schritten über das Zwischenprodukt Dopa (3,4-Dihydroxyphenylalanin) die Umwandlung in Dopamin (3,4-Dihydroxyphenyläthylamin), das durch aktiven Transport in die Vesikel der Neuronen eingeschleust wird. In den dopaminergen Neuronen des extrapyramidal-motorischen Systems, speziell der Verbindung von der Substantia nigra zum Corpus striatum, endet an dieser Stelle die Synthesekette und DA wirkt selbst als Neurotransmitter. Dagegen findet in den Vesikeln noradrenerger Neuronen über eine Hydroxylierung der Seitenkette eine Umwandlung in Noradrenalin statt. Ausschließlich im Nebennierenmark wird durch Methylierung als Endprodukt der Synthesekette Adrenalin synthetisiert. Der Abbau erfolgt abgesehen von der überwiegenden Rücknahme von Noradrenalin in die Vesikel für alle Katecholamine gleich. Die Monoaminoxidase (MAO) und die Katechol-O-Methyltransferase (COMT) desaminieren bzw. methylieren die Transmitter zu Metaboliten bzw. zum Endprodukt Vanillin-Mandelsäure, die im Harn ausgeschieden werden. Die Halbwertszeit von DA ist äußerst kurz. Die Eliminationskurve nach Beendigung der Infusion verläuft biphasisch mit einer sehr schnellen Anfangsphase und einer etwas langsameren Restelimination (80). DA ist daher sowohl therapeutisch als auch experimentell hervorragend zu steuern.

4.2. Rezeptoren, haemodynamische Effekte und Dosierung

Lange Zeit wurde DA lediglich als bedeutender Neurotransmitter im zentralen Nervensystem bzw. als unmittelbare Vorstufe in der Synthese von Noradrenalin und Adrenalin eingeschätzt. Erst allmählich rückte die physiologische und therapeutische Bedeutung dieses Katecholamins auf Grund seiner spezifischen haemodynamischen Eigenschaften und seines Einflusses auf den Wasserhaushalt und Elektrolytmetabolismus zusehends in den Vordergrund.

Durch die Anwendung der Mikroperfusionstechnik sowie durch langjährige pharmakologische Untersuchungen und Rezeptorbindungsstudien (2, 59, 61, 85) wissen wir heute, daß DA auf mindestens 3 Typen vaskulärer Rezeptoren wirkt, nämlich alpha- und beta-Rezeptoren sowie spezifische DA-Rezeptoren, die hinsichtlich Klassifizierung in Untergruppen, Wirkart und Spezifität noch einer breiten Diskussion unterliegen (85, 100). Seit von DINERSTEIN et al (41) durch Histofluoreszenzmethoden der Nachweis dopaminerger Strukturen an den Glomerula erbracht wurde, steht die Frage einer direkten dopaminergen Innervation auch von Tubuluszellen im Blickpunkt des Interesses (11, 78, 92, 121, 122). Die schlüssige Annahme, daß die Niere selbst die Fähigkeit besitzt, endogenes DA zu synthetisieren, beruht unter anderem auf der Feststellung, daß die tatsächliche renale DA-Exkretion das über die DA-Plasmaspiegel kalkulierbare glomerulär filtrierte Load bei weitem übersteigt. Es wurde seitdem häufig hypothetisiert, daß solch intrarenal gebildetes endogenes DA als eine Art "natriuretisches Hormon" an der Regulierung des Natrium- und Wasserhaushaltes beteiligt sein könnte (2, 4, 5, 48, 128).

Der pharmakologische Effekt des Katecholamins auf die Haemodynamik ist in jedem Falle dosisbezogen (59). In niedriger Dosierung von etwa 1 bis max. 10 $\mu\text{g/kg} \times \text{min}$ wirkt DA kardial durch beta-Stimulierung positiv inotrop mit einer Steigerung von Kontraktilität und Herzminutenvolumen (6). Obwohl DA hinsichtlich seiner kardialen Wirkungsqualität dem Noradrenalin vergleichbar ist, bewirkt es in niederen Dosen auf Grund einer selektiven Vasodilatation mesenterialer und renaler Arteriolen gewöhnlich keinerlei Erhöhung des peripheren Widerstandes (59, 60, 65). Bei nahezu unveränderter Herzfrequenz bleibt der mittlere arterielle Blutdruck weitgehend unbeeinflusst (115). Die von uns gemessenen Werte der Parameter Pulsfrequenz und Blutdruck stimmten, wie unter 3.1. bereits ausgeführt, mit den in der Literatur beschriebenen Effekten hervorragend überein. In höherer Dosierung herrscht an allen Gefäßen eindeutig der vasokonstriktorische alpha-Effekt mit resultierendem Blutdruckanstieg vor, begleitet von Tachykardie, gelegentlichen Extrasystolen und u.U. Übelkeit und Erbrechen (60, 65). Möglicherweise erfolgt in höherer Dosierung eine verstärkte Umwandlung von DA in Noradrenalin, dessen anschließende Freisetzung die Vasokonstriktion bewirken könnte (80). Am venösen System wurde von MARINO et al (109) und MARK et al (110) die Vasokonstriktion als ausschließliche Wirkung von DA beschrieben.

Renal und mesenterial wirkt DA in niedriger Dosierung vor allem vasodilatierend auf die entsprechenden Arteriolen. Daraus resultieren eine Zunahme des renalen Plasmaflusses und ein Anstieg der GFR, der in der Literatur bei Dosierungen zwischen etwa 2,5 - 7,0 $\mu\text{g/kg} \times \text{min}$ in der Regel als signifikant beschrieben wird (58, 86, 115, 160). Lediglich DAVIS et al (38) fanden bei einer Dosierung von

10 $\mu\text{g/kg} \times \text{min}$, die nahe am alpha-Bereich liegt, keinerlei Erhöhung der GFR. Der von uns in Abb. 6, S. 44 dargestellte Anstieg der Inulinclearance unter der Wirkung von 4 $\mu\text{g/kg} \times \text{min}$ DA von initial im Mittel 123 ml auf maximal ca. 137 ml, entsprechend etwa 11%, deckte sich somit mit den geläufigen Ergebnissen der Literatur. Trotz der Autoregulation der renalen Haemodynamik über einen weiten Bereich des Perfusionsdrucks ist die GFR keine absolut konstante Größe und unterliegt zahlreichen Einflüssen (57). Sie zeigt einen Tagesrhythmus mit Minima nachts und Maxima am Tage, wobei die Amplitudenschwankung immerhin zwischen 20 und 30% beträgt (166). Daß es sich beim Anstieg der GFR unter DA in unseren Versuchen auch tatsächlich um einen pharmakologischen Effekt des Katecholamins handelte, ist zum einen aus dem deutlichen bis signifikanten Unterschied gegenüber den Leerversuchen ohne DA-Infusion klar ersichtlich, zum anderen ist es leicht einsehbar, da DA mit der Erhöhung des renalen Plasmaflusses offensichtlich eine wesentliche Stellgröße der GFR beeinflußt. Allerdings scheint der DA-Effekt zeitlich limitiert zu sein. ORME et al (130) stellten fest, daß während einer Langzeitinfusion bei Hypertonikern mit einer mäßigen DA-Dosis von 0,5 - 1,25 $\mu\text{g/kg} \times \text{min}$ nach 45 - 50 Stunden der Anstieg nivelliert war und keinerlei Differenz zu den Kontrollwerten mehr bestand. Auch in unseren Experimenten setzten noch während der letzten Stunde der DA-Infusion offensichtlich bereits physiologische Gegenregulierungen ein, die zu einem langsamen Abfall der Inulinclearance respektive GFR führten.

Therapeutisch erweist sich das Katecholamin auf Grund seiner spezifischen haemodynamischen Eigenschaften und seiner leichten Steuerbarkeit, vor allem in der Intensivmedizin

und dort auch in höheren Dosierungen, als adäquates Pharmakon zur Behandlung verschiedener Schockzustände sowie bei Oligurie und akuter Niereninsuffizienz (30). Dabei sollte allerdings berücksichtigt werden, daß über die Wirkung des Katecholamins auf den kindlichen Organismus bisher noch wenig bekannt ist (159).

Experimentell folgt als Konsequenz obiger Ausführungen die Wahl einer Dosis unterhalb der ungewollten alpha-Stimulierung und möglicher Unverträglichkeitserscheinungen. Wir testeten in einem Pilotversuch mit einem Probanden die Dosierung von 2 bzw. 5 $\mu\text{g}/\text{kg} \times \text{min}$. Dabei schien uns die niedere Dosis die erwarteten Effekte zu wenig aussagekräftig zu produzieren. In der höheren Dosierung klagte der Proband vorübergehend bereits über leichtes Kopfweh und etwas Übelkeit. Von PESCHL wurden ähnliche Reaktionen für eine Dosis von 6 $\mu\text{g}/\text{kg} \times \text{min}$ beschrieben (137). Die Wahl unserer Dosis von 4 $\mu\text{g}/\text{kg} \times \text{min}$ war demnach ein Kompromiß zwischen der Erzielung zu geringer Effekte einerseits und ungewollten Unverträglichkeitsreaktionen andererseits. In der Literatur bewegt sich im übrigen die experimentelle Dosis zumeist zwischen 2 und 7 $\mu\text{g}/\text{kg} \times \text{min}$ und häufig werden ebenfalls 4 $\mu\text{g}/\text{kg} \times \text{min}$ sowohl bei Hunden, als auch beim Menschen als geeignet erachtet (1, 10, 137).

4.3. Inulin versus Kreatinin als Maß der GFR

Inulin ist auf Grund seiner freien Filtrierbarkeit und fehlender tubulärer Sekretion bzw. Rückresorption der ideale Indikator zur Bestimmung der GFR (138). Einer

routinemäßigen Anwendung steht allerdings der Nachteil entgegen, daß Inulin als körperfremde Substanz eine Dauerinfusion erforderlich macht. Somit wird als übliches Maß zur Abschätzung der Nierenfunktion im allgemeinen die Kreatininclearance akzeptiert. Dieser Parameter ist jedoch mit einigen Nachteilen und Fehlerquellen behaftet. So wird, insbesondere bei erhöhten Plasmakreatininspiegeln, Kreatinin nicht nur glomerulär frei filtriert, sondern in geringer Menge tubulär auch sezerniert, wodurch die ausgeschiedene Menge ($U_{\text{Kreatinin}} \times UV$) falsch zu hoch bestimmt wird und damit entsprechend der allgemeinen Clearanceformel: $C = \frac{U \times V}{P}$ auch die Werte für die GFR zu hoch ausfallen. Allerdings fällt bei normalen Kreatininplasmaspiegeln um 1 mg% die Sekretion kaum ins Gewicht. Eine andere Fehlerquelle liegt in der unterschiedlichen Methodik der Plasmakreatininbestimmung (73). Bei der von uns verwendeten Jaffé-Methode wird gleichsam durch den "methodischen Fehler" der Bestimmung von "total chromogen", das um 10 - 15% höher liegt als das "wahre Kreatinin", der Einfluß der tubulären Sekretion nahezu kompensiert (25, 138). Eine weitere Schwierigkeit bei der Interpretation der Kreatininclearance besteht in der Abhängigkeit der Kreatininproduktion aus dem Kreatinpool der Skelettmuskulatur von Alter, Gewicht und Geschlecht (20, 125), die jedoch in die Berechnung der Sollwerte eingeht (31, 143, 158) und bei der Homogenität unseres Kollektivs bezüglich Alter, Geschlecht und Konstitutionstyp ohnehin nicht ins Gewicht fällt. Schließlich wurde in der Plasmakreatininkonzentration ein circadianer Rhythmus mit einer Amplitudenschwankung um bis zu 30% festgestellt (42, 135), die jedoch bei Nahrungskarenz nahezu verschwindet (135).

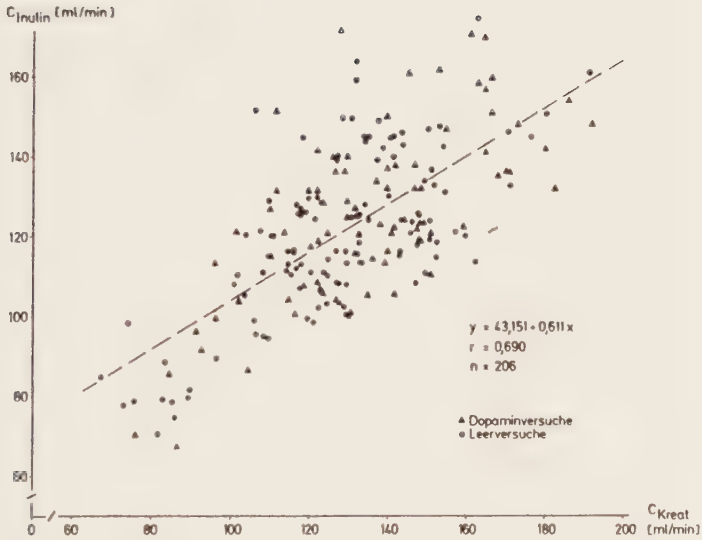


Abb. 16: Gegenüberstellung sämtlicher Meßwerte von Inulin- und Kreatininclearance. Die lineare Beziehung beider Parameter wird durch die Regressionsgerade $y = 43,151 + 0,611x$ mit dem Korrelationskoeffizienten $r = 0,690$ beschrieben.

Da die erwähnten Fehlerquellen in unseren Versuchen kaum zum Tragen kamen bzw. kompensiert wurden, lag es nahe, eine hervorragende Beziehung zwischen Kreatinin- und Inulinclearance zu erwarten, wie sie von SIROTA et al (150) über 24 Stunden hinweg mit einer Korrelation von $r = 0,95$ auch gefunden worden war. Aus Abb. 16, S. 107, in der wir die Inulinclearance gegen die Kreatininclearance aus allen Meßperioden von DA- und Leerversuchen auftrugen, wird ersichtlich, daß wir in unseren Versuchen mit einer Korrelation von $r = 0,69$ ein nur annähernd so gutes Ergebnis erzielen konnten. Wir hatten unter 3.5. bereits erwähnt, daß die Kreatininclearance, nicht zuletzt auf Grund methodischer Probleme bei der Medianbildung mit Meßwerten von nur 8 Probanden, stärkeren Schwankungen unterworfen war als die Inulinclearance. Wesentlicher aber erscheint uns die Annahme, daß die auf kontinuierlicher Indikatorzuführung basierende Inulinclearance in instabilen Phasen der Umstellung auf ein neues steady state, wie sie der Umstieg auf Wasserdiurese und die Anwendung des nierenwirksamen Katecholamins bedingten, dem körpereigenen Indikator Kreatinin an Präzision überlegen ist.

Bei Untersuchungen der Nierenfunktion wird die GFR zur Bestimmung anderer Größen, insbesondere der fraktionellen Exkretion, z.B. von Natrium und Phosphat ($\text{FE}_{\text{Na}}, \text{FE}_{\text{PO}_4}$), zur Verrechnung verwendet. Entsprechend unseren Ausführungen unter 2.6. ging die GFR in dieser Studie auch in die Festlegung der "renalen Phosphatschwelle" TmPO_4/GFR ein. Unter den Bedingungen der Intensivtherapie, wie sie z.B. in der Studie von BETZ (17) vorlagen, ist die fortlaufende Bestimmung der GFR mittels der Inulinclearance aus technischen Gründen nahezu unmöglich, und es erhebt

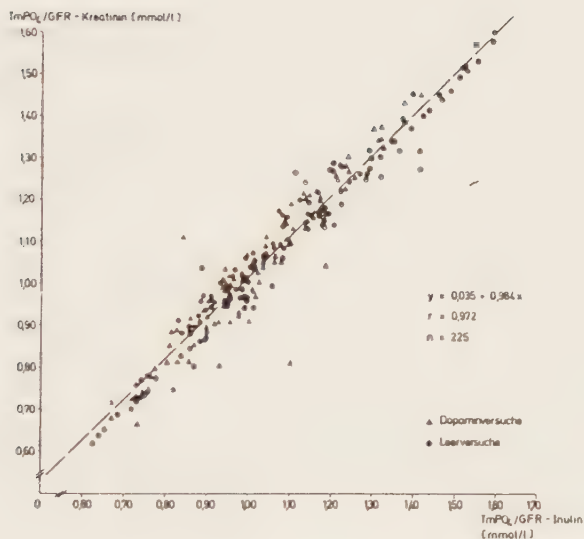


Abb. 17: Gegenüberstellung von TmPO₄/GFR auf Kreatininbasis und TmPO₄/GFR auf Inulinbasis. Die lineare Beziehung beider Parameter wird durch die Regressionsgerade $y = 0,035 + 0,984x$ mit dem Korrelationskoeffizienten $r = 0,972$ beschrieben.

sich die Frage, ob mittels Bestimmung der Kreatininclearance in der Festlegung von TmPO_4/GFR größere Fehlerquellen enthalten sein können als bei Verwendung der Inulin-clearance.

In Abb. 17, S. 109, stellten wir $\text{TmPO}_4/\text{GFR}_{\text{Kreatinin}}$ den auf Inulinbasis ermittelten Schwellenwerten gegenüber, und es ergab sich praktisch ein 1:1-Verhältnis beider Parameter und eine hervorragende Korrelation von $r = 0,972$. Daraus wird ersichtlich, daß in der Berechnung des theoretischen Schwellenwertes TmPO_4/GFR eine eventuelle Differenz zwischen Inulin- und Kreatininclearance mathematisch kaum zum Tragen kommt. Dies ist von erheblicher klinischer Bedeutung, wenn man bedenkt, daß zum einen mit dem Parameter TmPO_4/GFR ein wichtiges Kriterium zur klinischen Beurteilung der renalen Behandlung von Phosphat gegeben ist (BIJVOET, 19) und zum anderen dieser Parameter in der klinischen Alltagsroutine offensichtlich auch mittels der Kreatininclearance ebenso präzise bestimmt werden kann wie unter Verwendung der Inulin-clearance.

4.4. Wasserbilanz, Harnkonzentrierung und Tonizität des Körperwassers unter DA

Wir hatten in Abb. 3, S. 27 demonstriert, daß das Harnzeitvolumen unter DA gegenüber den entsprechenden Werten der Leerversuche deutlich gesteigert war. Ein Vergleich der entsprechenden Medianwerte, hochgerechnet auf den dreistündigen Beobachtungszeitraum, ergibt, daß im Mittel unter DA rund 700 ml Wasser mehr ausgeschieden wur-

den als in den Leerversuchen. Daraus resultierte unter der Wirkung des Katecholamins bei gleicher Wasserzufuhr zwangsläufig eine Abnahme der kumulierten Wasserbilanz. Während diese in den Leerversuchen am Ende der DA-Phase im Mittel + 600 ml betragen hatte, lag sie am Ende der DA-Infusion im Mittel bei - 100 ml. Wir erinnern uns ferner, daß in der anschließenden Nachphase nach Absetzen des Katecholamins wieder eine deutliche Wasserretention sichtbar wurde, die mit entsprechend niedrigen Harnzeitvolumina und entsprechend hohen Urinosmolaritäten einherging (siehe auch Abb. 4, S. 32).

Eine mäßige bis ausgeprägte Zunahme des Harnzeitvolumens unter der systemischen Applikation von DA ist auf Grund von Tierexperimenten und klinischen Untersuchungen absolut geläufig (1, 13, 86, 137). Dabei ist jedoch unbedingt die Ausgangssituation vor der Katecholaminzufuhr zu berücksichtigen, d.h. es ist von beträchtlichem Unterschied in der Wirkung, ob DA im Zustand der Antidiurese, während einer Osmodiurese oder in eine laufende Wasserdiurese hinein (wie bei unseren Experimenten) verabreicht wird. In klinischen Situationen ist die renale Antwort auf die Gabe von DA häufig eine deutliche Zunahme von Nierendurchblutung und GFR. Die daraus resultierende Diurese ist mit einer entsprechenden Natriurese gekoppelt, d.h. DA wirkt hier im Sinne einer Osmodiurese. Die Wirkung von DA auf eine Diurese wie in unseren Experimenten, d.h. eine laufende Wasserdiurese bei nierengesunden Probanden, ist unserer Meinung nach weniger geläufig.

Zum besseren Verständnis wollen wir nochmals das Verhalten von Harnzeitvolumen, osmolarer Clearance und Wasserclearance

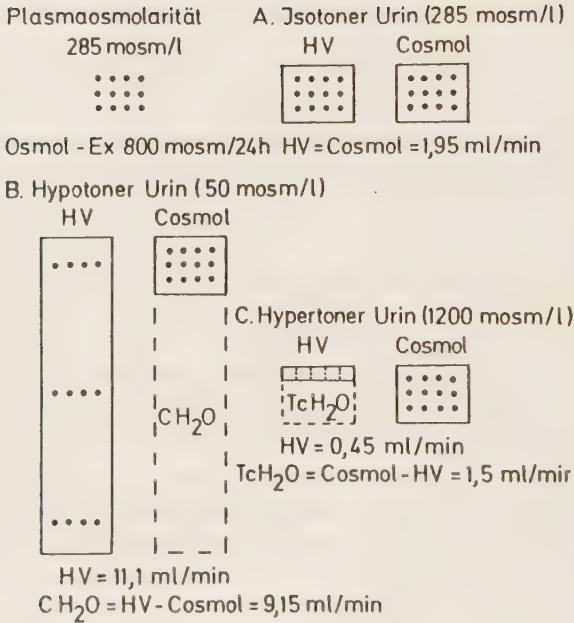


Abb. 18: Verhalten von Harnzeitvolumen (HV), osmolarer Clearance (C_{osmol}) und Wasserclearance (CH_2O) in Antidiurese, Wasserdiurese und Isotonie; Einzelheiten siehe Text (modifiziert nach HAYS et al (72)).

im Zustand der Wasserdiurese erläutern. Nach 2.4., S. 12, gilt die Formel

$$CH_2O = UV - C_{osmol},$$

die umgeformt werden kann nach

$$UV = CH_2O + C_{osmol}.$$

Dieser Sachverhalt kommt auch in der Abb. 18, S. 112 zum Ausdruck. C_{osmol} ist bekanntlich als dasjenige Harnzeitvolumen definiert, bei dem die osmotisch aktiven Substanzen im Urin mit der gleichen Konzentration wie im Plasma ausgeschieden werden ($U_{osmol} = P_{osmol}$, $U/P_{osmol} = 1,0$, $C_{osmol} = UV$; siehe A in Abb. 18). Im Zustand der Wasserdiurese (siehe B in Abb. 18) darf man sich theoretisch das Harnzeitvolumen aus zwei Komponenten zusammengesetzt vorstellen, nämlich einerseits aus einem Volumen, in dem die osmotisch aktiven Teilchen im Urin in der gleichen Konzentration wie im Plasma vorliegen (C_{osmol}) und einem zweiten Volumen von "osmotisch freiem Wasser", eben der Wasserclearance (CH_2O).

Anhand der Abb. 5, S. 39 hatten wir dargelegt, daß CH_2O während der dreistündigen DA-Applikation quantitativ absolut in der gleichen Größenordnung lag wie im vergleichbaren Zeitraum der Leerversuche. Unter der DA-Zufuhr hatten aber gleichzeitig die osmolare Exkretion und entsprechend die osmolare Clearance gegenüber den Vergleichswerten bis auf maximal das 2,5-fache zugenommen, was ganz überwiegend durch eine enorme Steigerung der Natriurese verursacht war (siehe unten). Wir können daher die Zunahme des Harnzeitvolumens unter DA in unseren Experimenten dahingehend in-

interpretieren, daß einer unverändert fortbestehenden Wasserdiurese eine durch Natrium bedingte Osmodiurese gleichsam aufgelagert wurde.

Es war für uns doch etwas erstaunlich, daß die Wasserclearance im Sinne einer "inneren Wasserbilanz" sowohl in den Leerversuchen, als auch unter DA-Zufuhr, quantitativ gleich blieb, während die "äußere Wasserbilanz" doch deutlich divergierte. Hier ist zu berücksichtigen, daß in den DA-Ver suchen ja nicht nur die kumulierte Wasserbilanz zunehmend negativ wurde, sondern daß auf Grund der enormen Natriurese auch die "osmotische Bilanz" deutlich negativer war als in den Leerversuchen. Damit blieb das Verhältnis von Wasser zu osmotisch aktiven Substanzen im EZR gewahrt, was auch an der nahezu konstanten Plasmaosmolarität kenntlich wurde (siehe Abb. 4 Mitte, S. 32). Somit funktionierte offenbar auch unter der DA-Zufuhr die Osmoregulation in idealer Weise, und der konstanten Wasserzufuhr von etwa 9 ml/min stand eine ebenfalls nahezu konstante Wasserdiurese von ca. 7 ml/min gegenüber (siehe auch Tab. 9, S. 42).

Erst in der Nachphase fiel die Plasmaosmolarität mit im Mittel 278 mosm/l deutlich unter den Normbereich, was bei gleichzeitig steigender Urinosmolarität doch paradox erschien. Die deutliche Zunahme der Urinosmolarität während der ersten Stunde nach Absetzen des Katecholamins (Abb. 4 oben, S. 32) muß wohl als Effekt einer Stimulation der Adiuretinsekretion angesehen werden, obwohl die Plasmaosmolarität auf einen Wert abgefallen war, bei dem unter normalen Bedingungen mit einem völligen Versiegen der ADH-Sekretion gerechnet werden kann (SCHRIER, 148). Wir müssen daher annehmen, daß in unseren Experimenten in der Nachphase nach DA-Applikation ein nichtosmotischer Stimulus

zu einer Steigerung der ADH-Sekretion führte. Als solchen möchten wir die milde Hypovolaemie auf Grund überschießender Natrium- und Wasserexkretion unter DA ansehen, auf die wir unten noch zurückkommen werden. Die Zunahme der Harnkonzentrierung nach Absetzen von DA resultierte bei gleichzeitig massiv gedrosselter osmolarer Exkretion (Abb. 4 unten) in einem sehr niedrigen Harnfluß (Abb. 3 unten, S. 27). Damit erfolgte bei unveränderter Wasserzufuhr ein rascher Ausgleich der kumulierten Wasserbilanz bis nahezu auf den vergleichbaren Wert der Leerversuche (Abb. 3 oben). Entsprechend Abb. 4 unten konnte aber die osmotische Bilanz in der Nachphase nicht entscheidend korrigiert werden. Daraus resultierte eine Dilution des Körperwassers, die wiederum die Hypoosmolarität des Plasmawassers bedingte.

Wir hatten anhand der Abbildungen 4 und 5 darauf hingewiesen, daß gegenüber den Leerversuchen unter DA eine insgesamt unveränderte Wasserclearance mit einer eindeutig erhöhten Urinosmolarität vergesellschaftet war. Dieses vermeintliche Paradoxon läßt sich folgendermaßen auflösen:

Es gelten die bereits mehrfach zitierten Formeln

$$C_{\text{osmol}} = U/P_{\text{osmol}} \times UV \quad (\text{I})$$

$$\text{und} \quad CH_2O = UV - C_{\text{osmol}} \cdot \quad (\text{II})$$

Formel I ergibt aufgelöst:

$$UV = \frac{C_{\text{osmol}}}{U/P_{\text{osmol}}};$$

eingesetzt in Formel II ergibt:

$$CH_2O = \frac{C_{osmol}}{U/P_{osmol}} - C_{osmol}$$

oder
$$CH_2O = C_{osmol} \times \left(\frac{1}{U/P_{osmol}} - 1 \right) \quad (III).$$

Formel III besagt, daß die Höhe der Wasserclearance determiniert wird durch C_{osmol} und U_{osmol} , da die Plasmaosmolarität praktisch als konstante Größe betrachtet werden kann. Wenn also bei steigender Urinosmolarität auch die osmolare Clearance in einem zwar disproportionalen, aber adäquaten Ausmaß zunimmt, so ist es durchaus vorstellbar, daß die Wasserclearance konstant bleibt. Dies soll durch ein typisches Zahlenbeispiel belegt werden. Vor der Applikation von DA sei die osmolare Clearance 2 ml/min und die Urinosmolarität 60 mosm/l, was bei einer Plasmaosmolarität von approximativ 300 mosm/l einem U/P_{osmol} von 0,2 entspricht. Daraus ergibt sich entsprechend Formel III die Wasserclearance zu 8 ml/min. Unter DA-Zufuhr ergäbe sich ein gleicher Wert für CH_2O , wenn bei einer Verdoppelung der Urinosmolarität von 60 auf 120 mosm/l ($U/P_{osmol} = 0,4$) gleichzeitig C_{osmol} auf 5,33 ml/min ansteige.

Weiterhin ist die Frage zu erörtern, ob die Zunahme der Urinosmolarität unter DA von etwa 80 auf 140 mosm/l (Abb. 4 oben) durch eine Steigerung der ADH-Aktivität verursacht war. JAMISON et al (81, 82, 83) wiesen darauf hin, daß bei maximaler Wasserdurese eine weitere Dilution des Endharnes dadurch erfolgt, daß bei kompletter Wasserimpermeabilität der Sammelrohrwand Natrium weiterhin aktiv rückresorbiert wird. So beträgt die Urinosmolarität im distalen Tubulus normalerweise 100 - 200 mosm/l

und kann im Endharn Minimalwerte um 50 mosm/l erreichen, wie wir sie auch in unseren Experimenten gelegentlich fanden (siehe Minima in Tab. 5, S. 34). Es wäre nun durchaus vorstellbar, daß unter der Wirkung von DA bei verminderter Rückresorption von Natrium und Wasser in den proximalen Segmenten des Nephrons der Zufluß zum Sammelrohr so hoch wird, daß eine maximale Natriumrückresorption und damit eine maximale Dilution des Endharnes nicht mehr möglich ist, obwohl bei völligem Fehlen von ADH die Sammelrohrwand für Wasser relativ impermeabel ist.

So kommen wir zu dem Ergebnis, daß der Anstieg des Medians der Urinosmolarität von etwa 70 auf maximal etwa 140 mosm/l, unter DA in unseren Experimenten nicht zwingend durch eine vermehrte ADH-Aktivität erklärt werden müßte. Aus Tab. 5, S. 34 geht jedoch hervor, daß unter DA im Gegensatz zu den Leerversuchen die Urinosmolarität in einzelnen Fällen die Plasmaosmolarität überstieg. Ein solches Beispiel zeigt Abb. 19, S. 118, in der das Verhalten von U_{osmol} , UV, CH_2O und Na-Ex bei zwei Probanden unter der Wirkung von DA dargestellt ist. Proband Nr. 4 zeigte unter DA eine Zunahme der Urinosmolarität bis auf maximal etwa 400 mosm/l, wobei gleichzeitig das Harnzeitvolumen gegenüber der Kontrollphase trotz massiver Natriurese mehr als halbiert wurde und die Wasserclearance zwangsläufig negative Werte erreichte. Zwei weitere Probanden reagierten ähnlich. Im Gegensatz dazu reagierte Proband Nr. 6 auf DA mit keiner nennenswerten Zunahme der Urinosmolarität, und der Anstieg von Natriurese respektive osmolarer Exkretion führte bei ihm zu einer bedeutenden Steigerung von UV und CH_2O . Im übrigen war bei beiden Probanden unter DA die GFR in typischer Weise erhöht. Wir müssen daraus schließen, daß bei dem Probanden Nr. 4 im Zusammenhang mit der DA-Applikation

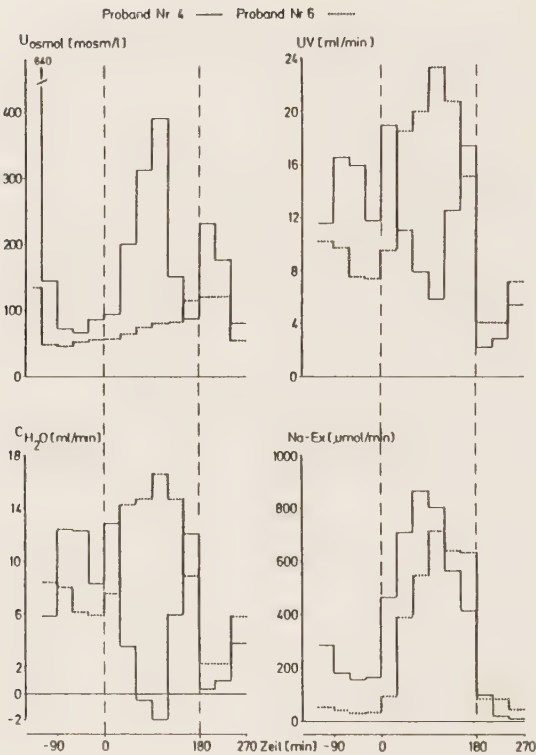


Abb. 19: Das Verhalten von Urinosmolarität (U_{osmol}), Harnvolumen (UV), Wasserclearance (CH_2O) und Natriumexkretion (Na-Ex) bei den Probanden Nr. 4 und Nr. 6.

eine temporäre Steigerung der ADH-Aktivität erfolgte und daß insgesamt unter DA-Einfluß bei vorbestehender Wasserdiurese das Verhalten der Harnkonzentrierung nicht einheitlich ist. Daraus erklären sich auch die erheblichen individuellen Varianten von UV und CH_2O unter der DA-Applikation (Tab. 3, S. 28 und Tab. 9, S. 42).

Effekte von Katecholaminen auf die ADH-Sekretion und damit auf die Harnkonzentrierung sind lange bekannt. So konnten BERL et al aus der Arbeitsgruppe von SCHRIER in Denver zeigen, daß sowohl beim Hund als auch beim Menschen die systemische Applikation von Noradrenalin (reine alpha-Stimulierung) zur Abnahme der ADH-Sekretion führt. Es handelt sich dabei offenbar nicht um eine direkte Wirkung des Katecholamins auf das hypothalamo-hypophysäre System, sondern um einen indirekten Effekt über eine verminderte Stimulierung der Barorezeptoren im arteriellen Hochdrucksystem. Analog führte die systemische Gabe von Isoprotirenol (reine beta-Stimulierung) ebenfalls via Barorezeptoren zu einer vermehrten Freisetzung von ADH (14, 15, 16, 147). Für DA sind die Effekte auf ADH und Harnkonzentrierung bisher weniger eindeutig definiert. CADNAPAPHORNCHAL et al (28) fanden bei Hunden in Antidiurese nach chirurgischer Intervention und unter Barbituratnarkose bei einer systemischen Applikation von $7,5 \mu\text{g/kg} \times \text{min}$ DA eine Abnahme der Urinosmolarität von im Mittel 550 auf 384 mosm/l. Sie führten dies allerdings weniger auf eine Interferenz mit der ADH-Sekretion als vielmehr auf eine geänderte renale Haemodynamik zurück. BALL et al (7) erhielten an wachen Hunden mit einer DA-Dosis von $3 \mu\text{g/kg} \times \text{min}$ nur eine minimale Zunahme der ADH-Aktivität, eine deutliche Steigerung allerdings bei $30 \mu\text{g/kg} \times \text{min}$. Interessante Aspekte hinsichtlich

der zentralen Wirkung von DA zeigten LIGHTMAN und FORSLING auf (105). Sie verwiesen auf die Unpassierbarkeit der Blut-Hirn-Schranke für DA, die allerdings der Prekursor L-Dopa zu überwinden vermag. Er wird anschließend im ZNS unter der Wirkung des Enzyms Dopa-Decarboxylase zu DA umgebaut, das dann im Bereich des Nucleus supraopticus und paraventricularis offenbar eine wichtige Rolle in der Kontrolle der ADH-Sekretion spielt. Die Autoren demonstrierten an wachen Freiwilligen, daß der Anstieg des ADH-Plasmaspiegels beim Übergang von Horizontallage in aufrechte Körperhaltung mittels einer intravenösen Infusion von L-Dopa unterbunden werden kann. Die eben zitierten Befunde sind für die Interpretation unserer Ergebnisse jedoch von geringer Relevanz, da wir einerseits wache Freiwillige im Zustand einer maximalen Wasserdiurese untersucht haben und andererseits das systemisch applizierte DA vermutlich zu keiner gesteigerten Konzentration des Neurotransmitters im Gehirn führte. Der von uns beobachtete variable Effekt von DA auf die Harnkonzentrierung scheint am ehesten durch unterschiedliche Wirkung des Katecholamins auf die Makrohaemodynamik verursacht worden zu sein, wobei einmal mehr alpha-Effekte und damit bei vorbestehender Wasserdiurese keine Zunahme der ADH-Sekretion und einmal mehr beta-Effekte und damit eine gesteigerte ADH-Aktivität ins Spiel kamen.

Ein hypothetisches Modell des wechselnden Zusammenspiels osmotischer und nichtosmotischer Stimuli der ADH-Sekretion zeigt Abb. 20, S. 121 (nach SCHRIER et al, 148). Beide Afferenzen können dabei wechselweise stimulierend und modifizierend auf dasselbe Neuron im Hypothalamus wirken, wobei allerdings häufig die nichtosmotischen Stimuli der Barorezeptoren, die der Volumenregulation dienen, überwiegen.

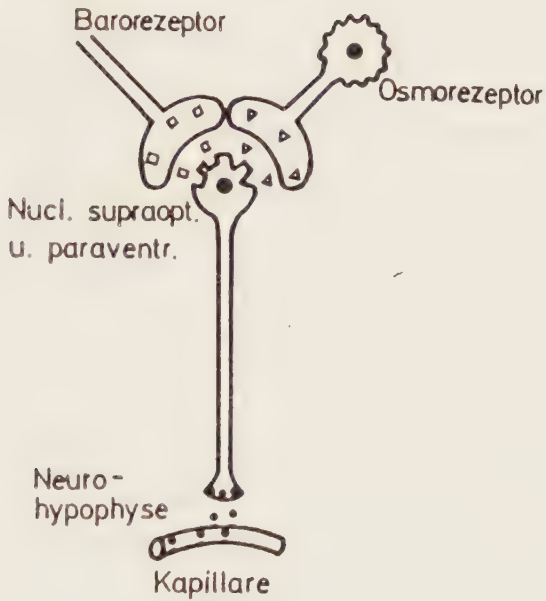


Abb. 20: Hypothetisches Modell des Zusammenspiels osmotischer und nichtosmotischer Stimuli der ADH-Sekretion (nach SCHRIER et al, 148).

4.5. Veränderungen des Plasmavolumens (PV) und der intravasalen Proteinmenge (IVP) unter DA

Wir hatten anhand von Abb. 14, S. 94 und Tab. 36, S. 96 gezeigt, daß in den Leerversuchen zu Beginn und am Ende einer dreistündigen Beobachtungszeit im Mittel praktisch gleiche Werte für Plasmavolumen (PV), Plasmaproteinkonzentration (Prot.) bzw. intravasale Proteinmenge (IVP) gemessen wurden. Allerdings war es für uns etwas überraschend, daß der Mittelwert für das PV etwa 115% des Sollwertes nach HURLEY (76) entsprach (Minimum 110%, Maximum 125%), was zunächst die Vermutung nahelegte, daß die von uns untersuchten Probanden unter Berücksichtigung der zugehörigen Haematokritwerte von 41 - 47 Vol.% durchwegs eine geringe bis mäßiggradige Hypervolaemie aufwiesen. Eine solche wurde vielfach für gesunde Menschen nach intensivem körperlichem Training beschrieben. So bestimmten KOCH und ROECKER (91) mittels des 10-Minuten-Verteilungsraumes von Radiojodalalbumin (RISA) bei gut trainierten jungen Männern das PV im Mittel zu 55 ml/kg und die IVP zu etwa 3,8 g/kg, Werte, die noch höher liegen, als die von uns gemessenen. CONVERTINO et al (32) konnten zeigen, daß eine achttägige Trainingsperiode mit einer täglichen zweistündigen submaximalen Ergometerbelastung zur Zunahme des PV um 430 ml, entsprechend 12% vom Ausgangswert, führte.

Nun hatten wir gewisse Zweifel, daß unsere Probanden durchwegs in derart gut trainiertem Zustand waren, daß sie mit den eben erwähnten Kollektiven vergleichbar waren. Als eine weitere zu berücksichtigende Möglichkeit für eine

Hypervolaemie unserer Probanden wäre die Frage zu klären, ob die in Abb. 3, S. 27 und anhand von Tab. 4, S. 31 demonstrierte Wasserretention von im Mittel etwa 800 ml zum Zeitpunkt der Bestimmung des ersten PV eine Rolle gespielt haben könnte. Dazu wäre anzumerken, daß bei der Retention von "osmotisch freiem" Wasser dieses sich sehr rasch und gleichmäßig über alle Kompartimente des Körperwassers verteilt. Wir begehen sicher keinen entscheidenden Fehler, wenn wir letzteres bei einem mittleren Körpergewicht unserer Probanden von ca. 75 kg mit $0,6 \times 75 = 45$ l annehmen. Somit bedeutet eine Retention von 800 ml "osmotisch freien" Wassers nur eine Zunahme aller Kompartimente um etwa 2%, und die beschriebene Wasserretention kann als Ursache einer Hypervolaemie in unseren Untersuchungen ausgeschlossen werden.

Zudem haben wir in der Zwischenzeit in unserem Labor bei 17 Patienten, die sich einer elektiven Ausschaltung eines infrarenalen Bauchaaortenaneurysmas unterziehen mußten, im wachen nüchternen Zustand unmittelbar vor Narkosebeginn mit der unter 2.7. beschriebenen Evans-Blue-Methode einen Mittelwert für das PV von 50 ml/kg, entsprechend 122% vom Soll, und für die IVP von 3,24 g/kg gefunden, die in hervorragender Übereinstimmung mit den in unserer Studie gefundenen Werten stehen. Wir können somit möglicherweise nicht davon ausgehen, daß die von HURLEY angegebenen Sollwerte für das PV, die einer Zusammenstellung verschiedener Publikationen aus der Weltliteratur entstammen, für die von uns praktizierte Bestimmung des PV mit dem 10-Minuten-Verteilungsraum von Evans-Blue adäquat sind. Aus diesem Grunde wird in unserem Labor gegenwärtig eine Studie durchgeführt, in der sozusagen "laboreigene" Sollwerte für das PV erarbeitet werden. Erste Ergebnisse sprechen dafür, daß

diese in der Tat etwa 10% höher liegen als die Werte von HURLEY. Daraus können wir den Schluß ziehen, daß die von uns untersuchten Probanden vermutlich nicht hypervolaemisch, sondern normovolaemisch waren. Die endgültige Klärung dieser Frage ist jedoch für die Interpretation der von uns hier vorgelegten Befunde nicht von entscheidender Bedeutung, da hier nur relative Veränderungen des PV unter der Wirkung von DA zur Diskussion stehen.

Wir hatten anhand von Abb. 14 (S.94) sowie den Tab. 36 und 37 (S. 96 und 98) gezeigt, daß es nach einer dreistündigen Applikation von 4 µg/kg x min DA zu einer signifikanten Abnahme des PV um rund 470 ml bzw. 10% vom Ausgangswert gekommen war. Dies Phänomen wurde, soweit wir sehen können, bisher noch nicht beschrieben. Ihm könnte aber durchaus eine gewisse klinische Relevanz zukommen. Sucht man nun nach möglichen Ursachen für diesen Effekt des Katecholamins, so ist zunächst daran zu denken, daß es, wie aus Abb. 3, S. 27 und Abb. 9, S. 61 erinnerlich, auf Grund der renalen Effekte von DA während der dreistündigen Infusionszeit zu einer Abnahme der kumulierten Wasserbilanz um im Mittel etwa 700 ml gekommen war und, was sicher wichtiger ist, zu einer Mehrausscheidung von Natrium gegenüber dem vergleichbaren Zeitraum der Leerversuche um im Mittel 62 mmol. Man darf wohl annehmen, daß dieses überschüssig ausgeschiedene Natrium quantitativ dem EZR entnommen wurde, und 60 mmol Natrium würden bei einer angenommenen extrazellulären Natriumkonzentration von 150 mmol/l 400 ml Extrazellulärflüssigkeit entsprechen. Wir dürfen für unsere Probanden ein mittleres EZV von etwa $0,2 \times 75 = 15$ l unterstellen, und der beschriebene Natriumverlust sollte demnach nur in einer Abnahme des PV von maximal 3% des Ausgangswertes resultieren. Da wir je-

doch eine mittlere Abnahme von etwa 10% des PV fanden, wobei, wie wir uns erinnern, auch etwa 7% der IVP verloren wurden, müssen neben der Änderung der Natrium- und Wasserbilanz noch andere Effekte des Katecholamins auf das PV diskutiert werden.

Es steht außer Frage, daß das PV schon unter physiologischen Bedingungen keine absolut konstante Größe ist, obwohl normalerweise die Homöostase desselben vom Organismus sicherlich mit großer Akribie betrieben wird. Die entscheidenden Mechanismen sind hierbei die kapilläre Filtration bzw. Resorption, sowie der Rücktransport von Wasser und Proteinen mit der Lymphe. Ein wesentlicher Faktor, der das Ausmaß der kapillären Filtration beeinflusst, ist der kapilläre hydrostatische Druck, der, ebenso wie die gesamte filtrierende Oberfläche, durch Modulation der prä- und postkapillären Widerstände in bedeutendem Maße vom mittleren arteriellen bzw. venösen Druck beeinflusst wird (95). Angesichts der in der Literatur beschriebenen vielfältigen Effekte von DA auf die Mikro- und Makrohaemodynamik (59, 110), die zudem im Gefäßbett verschiedener Organe unterschiedlich ausgeprägt oder gar gegensinnig sein können, leuchtet es ohne weiteres ein, daß unter der Wirkung des Katecholamins durch Änderung der kapillären Drucke und damit der kapillären Filtration von Wasser und Proteinen mit Veränderungen von PV und IVP gerechnet werden muß. Eine detaillierte Analyse der genannten Mechanismen ist anhand der von uns vorgelegten Daten nicht möglich.

Es sind auch zahlreiche Mechanismen bekannt, die unter physiologischen oder pathologischen Bedingungen zu einer Abnahme des PV um 10 - 20% führen können, wie z.B. der

Übergang von Flachlage zu aufrechter Körperhaltung (67, 68), schwere körperliche Arbeit (118) und essentielle Hypertonie (134, 155). In unserem Labor konnten unlängst LUEHR et al (108) zeigen, daß es unmittelbar nach Beendigung einer Narkose für Eingriffe am Mittelohr zu einer signifikanten Abnahme des PV um 10% und zu einer statistisch nicht gesicherten Abnahme der IVP um 6% kam, als deren Ursache eine vermehrte kapilläre Filtration von Wasser und Proteinen wahrscheinlich gemacht werden konnte. Diese Werte sind praktisch identisch mit den von uns gefundenen Veränderungen unter DA.

Untersuchungen zur Frage der Beeinflussung der PV durch Katecholamine wurden bisher offenbar kaum durchgeführt. FINNERTY et al (50) infundierten gesunden Probanden Arterenol in einer Dosierung, die im Mittel zu einer Zunahme des mittleren arteriellen Druckes um 56% führte. Sie fanden dabei eine signifikante Abnahme des PV (Evans-Blue) um 15% und eine Abnahme der IVP um 10%, die statistisch allerdings ebenfalls nicht zu sichern war. Sie wiesen darauf hin, daß möglicherweise der Steigerung des venösen Druckes unter der Wirkung des Katecholamins bei der vermehrten Auswärtsfiltration von Wasser und Proteinen entscheidende Bedeutung zukommt.

Die von uns demonstrierte Abnahme des PV unter DA ist zweifellos von klinischer Relevanz, da dieses Katecholamin häufig in Situationen mit Schock und Hypovolaemie zur Anwendung kommt. Es wäre somit denkbar, daß ein primär bereits reduziertes PV durch die Gabe von DA weiter reduziert wird. Allerdings spekulierten unlängst HAGAN et al (68), daß Mechanismen, die schon physiologischerweise zur Abnahme des PV führen, wie Lagewechsel und körperliche Ar-

beit, nur bis zu einem gewissen unteren Grenzwert des PV wirksam werden, der bei etwa 80 - 85% des Ausgangswertes liegen könnte (siehe auch MILES (118)). Es ist daher im Moment keineswegs gesichert, ob in der oben genannten klinischen Situation durch eine DA-Applikation bei Schock und Hypovolaemie eine weitere relevante Reduktion des PV erfolgt. Einschlägige Studien erscheinen dringend wünschenswert.

4.6. Renale Natriumexkretion unter DA

Wir hatten anhand von Abb. 9, S. 61 und Tab. 18, S. 62 dargelegt, daß bei den von uns untersuchten nüchternen Probanden die renale Natriumexkretion unter der Wirkung von DA gegenüber der Kontrollphase vor DA in der Regel enorme Anstiege zeigte. Während typische Werte in der Kontrollphase und in den Leerversuchen um 150 - 200 $\mu\text{mol}/\text{min}$ lagen, wurde im Mittel in der zweiten Stunde unter DA eine Exkretion um 700 $\mu\text{mol}/\text{min}$ erreicht. Dabei wurde ausnahmslos bei allen Probanden eine, wenn auch quantitativ sehr unterschiedliche, Zunahme der Natriumexkretion gegenüber den Leerversuchen beobachtet. Zwar hatten wir unter DA eine Zunahme der Inulin-clearance gegenüber der Kontrollphase bzw. den Leerversuchen um im Mittel 15 - 20% gefunden. Da sich aber gleichzeitig die Natriumexkretion etwa verfünffachte, resultierte daraus insgesamt auch eine bedeutende Zunahme der fraktionellen Natriumexkretion von weniger als 1% auf maximal etwa 3,5% des filtrierte Loads (Abb. 11, S. 76).

Autor	Experiment	DA-Dosis $\mu\text{g/kg} \times \text{min}$	Na-Ex $\mu\text{mol/min}$	GFR ml/min
MC DONALD 1964 (115)	9 gesunde Freiwillige	4,3	171→575	109→126
KIKUCHI 1982 (86)	45 Pat. mit ess.Hypertonie	3,0	177→591	84→116
	10 "normale"	3,0	209→411	104→120
ABRAHAMSEN 1974 (1)	10 Herzpat.	4,0	213→719	105→114
BEREGOVICH 1974 (13)	9 Patienten mit Herzin- insuffizienz	1,0	59 → 73	65 → 51
		5,0	72	94
		10,0	90	160
VLACHOYANNIS 1976 (160)	11 Pat. mit chron.Nieren- erkrankung	2,5 - 3,5	203→503	51 → 58

Tab. 38: Zusammenstellung einiger Studien über Natriurese
unter Dopamin.

Eine Zunahme der Natriurese unter DA ist absolut geläufig. In Tab. 38, S. 128 sind einige Ergebnisse aus Studien an Freiwilligen und an Patienten mit Herzkreislauf- bzw. Nierenerkrankungen aufgelistet. Es handelt sich dabei durchwegs um Kurzzeituntersuchungen, und es wird deutlich, daß bei einer DA-Dosierung wie sie auch wir verwendeten, die renale Natriumexkretion in der Regel von etwa 200 auf 500 - 700 $\mu\text{mol/min}$ anstieg. Diese Werte sind mit den von uns erhobenen absolut vergleichbar. Der natriuretische Effekt von DA ist bezüglich seiner Mechanismen noch nicht völlig aufgeklärt. Eine wichtige Rolle spielt ohne Zweifel die Veränderung der renalen Haemodynamik mit einer Zunahme von renalem Plasmafluß und glomerulärer Filtrationsrate und eventuell zusätzlicher Umverteilung der Nierendurchblutung von juxtamedullären zu kortikalen Nephronen. Es konnte jedoch auch immer wieder gezeigt werden, daß eine Natriurese unter DA auch ohne Anstieg der GFR stattfand (2, 38, 87). Hinweise dafür, daß DA auch über einen direkten Angriffspunkt an der Tubuluswand Einfluß auf die renale Ausscheidung von Natrium und Wasser nehmen kann, ergaben sich in letzter Zeit immer häufiger. So konnten BELLO-REUSS et al (11) unlängst zeigen, daß der Zusatz von 10^{-6} mol/l DA zur Badlösung am isolierten proximalen Tubulus des Kaninchens zu signifikanten Abnahmen der transtubulären Na- und Wasserflüsse führte. Schließlich werden auch immer wieder Interferenzen zwischen DA und dem Renin-Angiotensin-Aldosteron-System diskutiert. Auf Grund der vorliegenden Daten scheint es allerdings nicht gerechtfertigt anzunehmen, daß der natriuretische Effekt von DA im wesentlichen beispielsweise durch eine Hemmung des Aldosterons verursacht wäre (2, 29, 74, 119). Bemerkenswert sind auch die Befunde, die in den letzten Jahren insbesondere von der Arbeitsgruppe

um 1 FF erhoben wurden, daß nämlich eine vermehrte Zufuhr von Natriumchlorid, sei es auf oralem oder auf parenteralem Wege, zu einer vermehrten renalen Exkretion von DA führt (6, 48, 100, 128). Dabei konnten die Autoren zeigen, daß das ausgeschiedene DA zum großen Teil nicht aus der Blutbahn stammte, sondern lokal im Nierengewebe synthetisiert worden war. Es ist eine bestechende, wenngleich noch unbewiesene, Hypothese, daß dieses endogen erzeugte DA gleichsam als "natriuretisches Hormon" in irgendeiner Weise regulierend in den Metabolismus von Natrium und Wasser eingreift. Wir können diesbezüglich mit unseren Ergebnissen allerdings keine weitere Stellungnahme abgeben.

Bemerkenswert im Kontext der Dopaminwirkung auf die Natriurese sind Untersuchungen, die in den letzten Jahren mit spezifischen Dopamin-Rezeptor-Antagonisten durchgeführt wurden. BENNETT et al (12) beschrieben bei gesunden Freiwilligen unter der Bedingung einer Druckerhöhung auf die untere Körperhälfte mittels eines aufblasbaren Plastiksacks, die im Prinzip dem gut untersuchten Zustand der "head-out-water-immersion" entspricht (BICHET et al, 18), eine Verdoppelung der absoluten und fraktionellen renalen Natriumexkretion, die, im Gegensatz zur gleichzeitig ablaufenden Wasserdiurese, durch den DA-Antagonisten Domperidon völlig aufgehoben werden konnte. FELAYO et al (136) zeigten, daß bei der Ratte die Natriurese bei isotoner Volumenexpansion mit Ringerlösung durch Applikation des spezifischen DA-Antagonisten cis-Flupentixol stark abgeschwächt wurde. In beiden zitierten Studien hatten die DA-Antagonisten unter den Bedingungen einer niedrigen Natriumexkretion keine meßbaren Eigeneffekte, was die

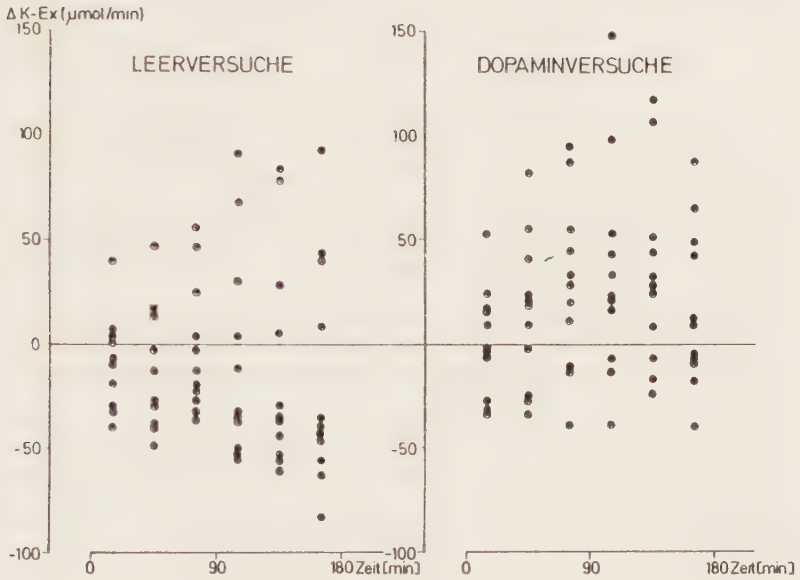


Abb. 21: Abweichungen der renalen Kaliumexkretion gegenüber der Kontrollphase für Leer- und DA-Versuche während jeder 30-Minuten-Periode der DA-Phase.

These stützt, daß DA ein "endogenes natriuretisches Hormon" sein könnte, dessen Wirkung physiologischerweise nur dann zum Tragen kommt, wenn mehr Natrium als unter den Basisbedingungen der Hydropenie ausgeschieden werden soll.

4.7. Renale Kaliumexkretion und Plasmakaliumspiegel

Wir hatten anhand von Abb. 9 unten (S. 61) gezeigt, daß es bei unseren Probanden unter der DA-Infusion, verglichen mit den Leerversuchen, nur zu einer minimalen Mehrausscheidung von Kalium kam und sich signifikante Unterschiede nicht ergaben. In Abb. 21 (S. 131) sind die Abweichungen der renalen Kaliumexkretion gegenüber der Kontrollphase für Leer- und DA-Versuche während jeder 30-Minuten-Periode der DA-Phase aufgetragen. Es ist zwar zu erkennen, daß unter DA mehr Anstiege als Abfälle der renalen Kaliumexkretion auftraten, daß insgesamt der Unterschied zu den Leerversuchen jedoch nicht eindeutig war. Zu ähnlichen Ergebnissen kamen MC DONALD et al (115) bei Untersuchungen an normalen Probanden und GOLDBERG et al (58) bei Patienten mit Herzinsuffizienz. Im Gegensatz dazu fanden MEYER et al (117) und MASSRY und KLEEMAN (113) bei Experimenten an Hunden eine signifikante, wenn auch quantitativ eher bescheidene Zunahme der Kaliumexkretion unter DA und VLACHOYANNIS et al (160) bzw. KIKUCHI et al (86) kamen zu ähnlichen Ergebnissen bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz bzw. essentieller Hypertonie. Wir kommen somit zu der Schlußfolgerung, daß der kaliuretische Effekt von DA nicht annähernd so ausgeprägt und eindeutig ist wie der natriuretische (siehe 4.6.) bzw. der calciurische (siehe 4.8.).

Anhand von Abb. 8 (S. 59) hatten wir gezeigt, daß der Plasmakaliumspiegel (P_K) zwar auch in den Leerversuchen über die Dauer der Beobachtung eine langsam abfallende Tendenz von im Mittel etwa 3,9 auf 3,7 mmol/l zeigte, daß aber in DA-Versuchen dieser Abfall stärker ausgeprägt war und sich am Ende der DA-Infusion bzw. 180 Minuten später mit Mittelwerten um 3,45 mmol/l signifikante Differenzen gegenüber den korrespondierenden Werten der Leerversuche ergaben. Dieser Abfall des P_K unter der Wirkung des Katecholamins wurde unseres Wissens bisher von anderen Untersuchern nicht beschrieben (BALL (7), ORME (130)) und erinnert an die extrarenale Kaliumdeposition unter der Wirkung von beta-Sympathicomimetika. So beschrieben z.B. ROSA et al (142), daß bei gesunden Versuchspersonen die Infusion von 0,5 mmol/kg Kalium zur Zunahme des P_K um 0,6 mmol/l führte. Die Zunahme des P_K konnte durch Epinephrin praktisch unterdrückt und durch Propranolol verstärkt werden. Zu gleichen Ergebnissen kamen DE FRONZO et al (39, 40). Letzte Autoren konnten weiterhin zeigen, daß das zugeführte Kalium (in diesem Falle 0,75 mmol/kg über 2 Stunden) unter der Wirkung von Adrenalin nicht etwa renal eliminiert, sondern während der Beobachtungszeit quantitativ in periphere Gewebe aufgenommen wurde, wobei in erster Linie Leber und Skelettmuskulatur diskutiert werden. Der in Abb. 8 (S. 59) demonstrierte hypokaliaemische Effekt von DA, den wir somit im Sinne der beschriebenen extrarenalen Kaliumdeposition interpretieren möchten, könnte klinisch relevant sein, und weitere Studien zu dieser Frage erscheinen angezeigt.

4.8. Plasmacalcium_und_renale_Calciumexkretion_unter dem_Einfluß_von_DA

Der Plasmacalciumspiegel liegt normalerweise zwischen 2,15 und 2,65 mmol/l. Etwa die Hälfte liegt in ionisierter Form vor, die andere Hälfte ist in Abhängigkeit vom pH-Wert überwiegend an Albumin gekoppelt bzw. komplexgebunden. Glomerulär filtrierbar sind nur das ionisierte Calcium und ein Großteil der komplexgebundenen Fraktion. Die Calciumkonzentration im Ultrafiltrat beträgt etwa 1,5 mmol/l (96, 114, 146). Die enterale Calciumzufuhr liegt bei normaler Mischkost in der Größenordnung von 20 mmol/24 Stunden. Davon erfolgt jedoch nur eine enterale Nettoresorption von 20% oder 4 mmol/24 Stunden, und im Calciumgleichgewicht erreicht demnach die renale Exkretion dieselben Beträge (101). Das glomerulär filtrierte Calcium wird ähnlich wie Natrium und Wasser zu etwa 60% in der Pars convoluta des proximalen Tubulus resorbiert. In der Pars recta und im dicken aufsteigenden Schleifenschenkel werden anschließend jeweils 15% zurückgenommen. Eine weitere Calciumrückresorption erfolgt in der Pars convoluta des distalen Tubulus und wohl auch im Anfangsteil des Sammelrohres, sodaß letztlich die fraktionelle Calciumexkretion normalerweise in der Größenordnung von 1 - 2% des filtrierte Loads liegt (96). Seit den grundlegenden Arbeiten von WALSER (162) konnte immer wieder gezeigt werden, daß die tubuläre Resorption von Natrium und Calcium aufs engste miteinander verknüpft ist. Entsprechend Abb. 22, S. 135 kann Calcium offenbar passiv von der luminalen Seite in die Tubuluszelle diffundieren. An der baso-lateralen Seite wird es zum überwiegenden Teil mittels eines aktiven Mechanismus in das Interstitium über-

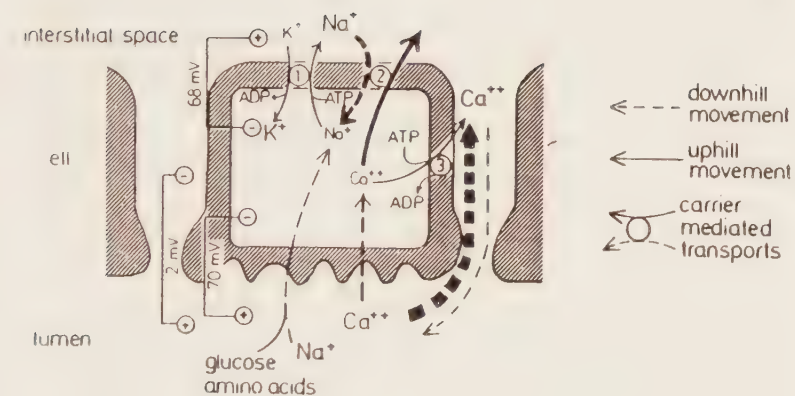


Abb. 22: Tubulärer Transport von Natrium und Calcium
(nach LANG (96), 1980).

geführt, wobei ein Austausch von drei Natriumionen pro Calciumion erfolgt (Natrium-Calcium-Austauschpumpe). Ohne Zweifel existiert aber neben diesem natriumabhängigen auch ein natriumunabhängiger Transport von Calcium aus der Tubuluszelle in das Interstitium (siehe Abb. 22). Dieser energieverbrauchende Transport gegen einen Gradienten scheint im wesentlichen unter dem Einfluß von PTH zu stehen (96, 151). Sowohl der natriumabhängige als auch der natriumunabhängige Calciumtransport laufen in allen oben genannten Nephronabschnitten offensichtlich parallel. Unter der Wirkung von PTH und interessanterweise auch von Thiaziddiuretika stellt sich Anticalciurie ein (96, 152, 153). Desgleichen wirken Hypocalcaemie, metabolische Alkalose und Hyperphosphataemie anticalciurisch. Eine Calciurie findet man dagegen bei PTH-Mangel, bei Hypercalcaemie und Hypermagnesiaemie sowie bei metabolischer Acidose und ausgeprägtem Phosphatmangel. Ebenso wirkt Calcitonin kurzfristig calciurisch. Es scheint hierbei aber relativ rasch eine Gegenregulierung über PTH wirksam zu werden, wodurch die unter Calcitonin ausgelöste Calciurie zum Stehen kommt (132). In hohem Maße wird die Calciurie auch durch bestimmte Mechanismen in Gang gesetzt, die ebenfalls zu einer Natriurese führen, wie z.B. die Volumenexpansion mit Kochsalzlösung (34, 112) sowie die renale Applikation von Acetylcholin und Prostaglandin E_1 (146). MULDOWNEY et al (124) konnten zeigen, daß die renale Calciumexkretion bei Nierensteinbildnern in relativ weiten Bereichen mit der diätetischen Kochsalzzufuhr variierte. Die Schleifendiuretika Furosemid und Ethacrynsäure und ebenso Osmodiuretika wie Mannitol wirken im Gegensatz zu den Thiaziddiuretika im Sinne einer gleichsinnigen Steigerung von Natrium- und Calciumexkretion (45, 101, 114, 153).

Effekte der Katecholamine auf die renale Calciumexkretion scheinen bisher kaum systematisch untersucht worden zu sein. Immerhin fanden MOREY und KENNY (120) unter der Wirkung von Noradrenalin und Adrenalin, nicht aber unter Isoproterenol, eine Zunahme der renalen Calciumexkretion bei der Ratte. Obwohl die natriurische Wirkung von DA gut dokumentiert ist, sind Studien über den Effekt von DA auf die renale Calciumexkretion äußerst spärlich. MASSRY und KLEEMAN (113) untersuchten an wachen Hunden die Wirkung einer Steigerung der GFR auf die renale Natrium- und Calciumexkretion. Dabei wurde die GFR durch vier verschiedene Maßnahmen gesteigert, nämlich durch

- a) die Zufuhr einer proteinreichen Mahlzeit,
- b) die parenterale Applikation von Dexamethason,
- c) die intravenöse Infusion von 10, 15 und 20 $\mu\text{g/kg} \times \text{min}$ DA und
- d) eine ausgeprägte Volumenexpansion mit Infusionen von physiologischer Kochsalzlösung.

Die proteinreiche Mahlzeit und die Applikation von Dexamethason führten zwar zu deutlichen Filtratsteigerungen, jedoch nur zu geringen Zunahmen der renalen Natrium- und Calciumexkretion. Die in dieser Untersuchung mitgeteilten Effekte der DA-Infusion bei 6 Versuchstieren wurden von uns in Abb. 23, S. 138 dargestellt. Dabei lagen die Kontrollwerte der renalen Natriumexkretion im Mittel bei 30 $\mu\text{mol/min}$ und die der Calciumexkretion bei etwa 0,3 $\mu\text{mol/min}$, d.h., die Versuchstiere befanden sich vermutlich eher im Zustand eines relativen Natriummangels. Aus Abb. 23 wird deutlich, daß unter der Infusion von DA in einer Dosierung, die wesentlich höher lag als die von uns verwendete, die Zunahmen der renalen Natrium- und Calciumexkretion eher bescheiden ausfielen. Allerdings ergab sich eine re-

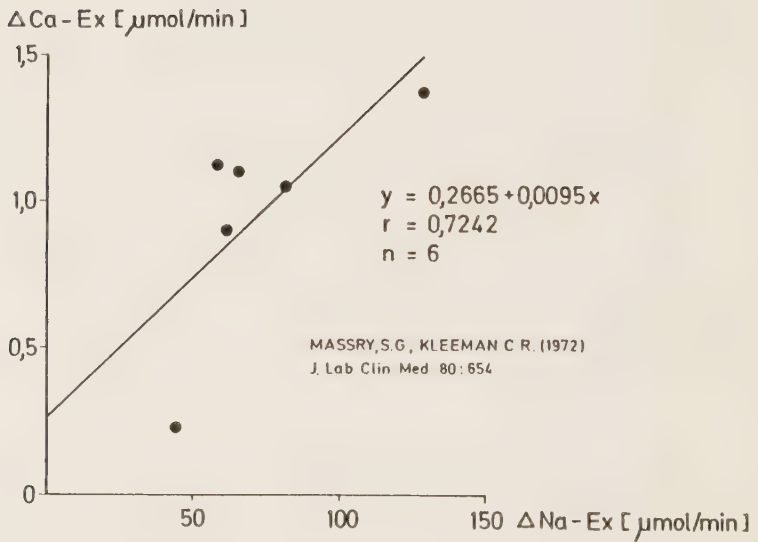


Abb. 23: Effekte der DA-Infusion auf Calcium- und Natrium-
exkretion bei sechs Hunden (nach MASSRY und
KLEEMAN (113), 1972).

lativ enge Beziehung der beiden Parameter mit einem Verhältnis von C_{Ca}/C_{Na} dicht bei 1,0. Die mittlere Filtratsteigerung betrug übrigens in diesen Untersuchungen 38%. Die zitierte Studie ist, soweit wir sehen können, bisher die einzige, in der Effekte von DA auf die renale Calciumexkretion geprüft wurden, wobei allerdings Speziesunterschiede sowie Differenzen in der diätetischen Vorgeschichte und in der DA-Dosierung berücksichtigt werden müssen. Weitere Untersuchungen zu dieser klinisch wichtigen Frage sind dringend wünschenswert.

Wir hatten in Abb. 12, S. 82 gezeigt, daß die ionisierte Fraktion von Calcium im Vollblut der von uns untersuchten Probanden sowohl im Leerversuch als auch unter der Wirkung von DA absolut im Normbereich blieb. Insgesamt zeigte sie eher eine minimal ansteigende Tendenz, wobei zwischen DA- und Leerversuchen keinerlei sichtbare Unterschiede bestanden. Die Differenzen im Verlauf der Konzentrationen des Gesamtcalciums im Plasma sind des öfteren nicht befriedigend zu erklären. Sie dürften aber teilweise auf die unterschiedlichen Plasmaproteinkonzentrationen, insbesondere unter der Wirkung von DA, zurückzuführen sein (siehe auch Abb. 13, S. 89). In Abb. 11 unten, S. 76 hatten wir demonstriert, daß aus der Wirkung von DA eine Calciurie resultierte, die bei Berücksichtigung der Mediane quantitativ in der gleichen Größenordnung lag wie die Natriurese. In Abb. 24, S. 140 sind für insgesamt 66 Clearanceperioden unter DA die Zunahmen der renalen Calciumexkretion ($\Delta Ca\text{-Ex}$) denen der renalen Natriumexkretion ($\Delta Na\text{-Ex}$) gegenübergestellt, jeweils ausgedrückt in $\mu\text{mol/min}$. Als Kontrollwerte wurden die Mittelwerte der 90-minütigen Kontrollphasen vor DA-Applikation herangezogen. Der Median dieser Werte betrug $121,9 \mu\text{mol/min}$ für die renale

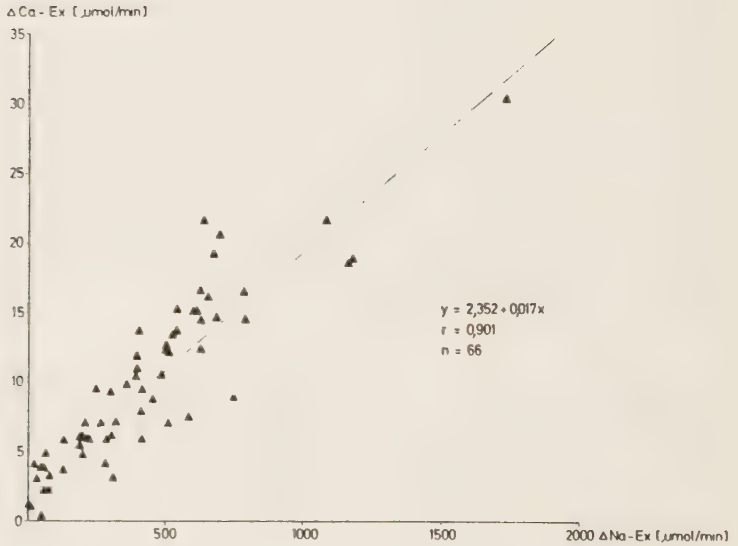


Abb. 24: Gegenüberstellung der Steigerungen der renalen Calciumexkretion ($\Delta\text{Ca-Ex}$) und der renalen Natriumexkretion ($\Delta\text{Na-Ex}$) unter DA für insgesamt 66 Clearanceperioden. Die lineare Beziehung beider Parameter wird durch die Regressionsgerade $y = 2,352 + 0,017x$ mit dem Korrelationskoeffizienten $r = 0,901$ beschrieben.

Natriumexkretion und $2,61 \mu\text{mol}/\text{min}$ für die renale Calciumexkretion. In der Abbildung werden die enormen individuellen Variationen der einzelnen Probanden bezüglich der renalen Natrium- und Calciumexkretion unter DA deutlich. Allerdings lag bei keinem der untersuchten Probanden auch nur in einer einzigen Clearanceperiode unter DA die renale Natrium- und Calciumexkretion unter dem eben definierten Kontrollwert. Insbesondere fällt jedoch die enge Beziehung der Veränderungen beider Parameter unter DA ins Auge ($r = 0,90$). Die errechnete Regressionsgleichung besagt, daß, statistisch betrachtet, eine Zunahme der renalen Natriumexkretion unter DA um jeweils $100 \mu\text{mol}/\text{min}$ mit einer entsprechenden Zunahme der renalen Calciumexkretion um jeweils $1,7 \mu\text{mol}/\text{min}$ vergesellschaftet war. Ähnlich enge Beziehungen zwischen renaler Natrium- und Calciumexkretion wurden für verschiedene Spezies und bei unterschiedlichen experimentellen Ansätzen von mehreren Untersuchern gefunden (34, 112, 114). In aller Regel wurde jedoch bei diesen Untersuchungen als Parameter der Natriurese bzw. Calciurese nicht die absolute Exkretion, sondern die Clearance beider Substanzen verwendet. Die Regressionsgleichung in Abb. 24 bedeutet:

$$U_{\text{Ca}} \times V = 0,017 \times U_{\text{Na}} \times V \quad (\mu\text{mol}/\text{min}).$$

Wir könnten ohne allzugroße Fehlerquellen statt der absoluten Exkretion auch grob quantitativ die Clearance einführen, wenn wir berücksichtigen, daß in unseren Untersuchungen sowohl der Plasmanatriumspiegel als auch die ultrafiltrierbare Fraktion des Plasmacalciums nur minimalen Schwankungen unterworfen war. Wir würden keinen gravierenden Fehler begehen, wenn wir erstere konstant mit

140 mmol/l und letztere konstant mit 1,4 mmol/l annehmen würden. Daraus ergäbe sich:

$$C_{Ca} = \frac{U_{Ca} \times V}{P_{Ca}} = \frac{0,017 U_{Na} \times V}{1,4 \times 1000} \quad (\text{ml/min})$$

und

$$C_{Na} = \frac{U_{Na} \times V}{P_{Na}} = \frac{U_{Na} \times V}{140 \times 1000} \quad (\text{ml/min})$$

und weiterhin

$$\frac{C_{Ca}}{C_{Na}} = \frac{0,017 U_{Na} \times V \times 140 \times 1000}{1,4 \times 1000 \times U_{Na} \times V} = 1,7$$

oder

$$C_{Ca} = 1,7 \times C_{Na}$$

In einschlägigen Untersuchungen findet sich häufig ein Verhältnis von C_{Ca} zu C_{Na} von 0,7 bis 0,9. MASSRY et al (112) fanden allerdings bei Experimenten mit Kochsalzinfusionen an normalen Hunden die Grenzen des 95%-Vertrauensbereiches für C_{Ca}/C_{Na} zwischen etwa 0,3 und 1,5. Eine Zusammenstellung entsprechender Untersuchungen aus dieser Arbeit zeigt die Abb. 25, S. 143. Es wird deutlich, daß bei einer Hemmung des natriumabhängigen Mechanismus der tubulären Rückresorption von Calcium, wie man sie für die Volumenexpansion mit Kochsalzlösung annehmen darf, das Verhältnis C_{Ca}/C_{Na} mit ausgeprägten Variationen um 1,0 liegt (durchgezogene Linie mit der Kennzeichnung "saline infusion normal dogs" in Abb. 25). Dagegen werden bei einer Hemmung des natriumabhängigen tubulären Calciumtransportes, wie z.B. unter Calciumchlorid-Infusion oder bei Hypercalcämie wesentlich höhere Werte erreicht, d.h. die Calciumclearance und entsprechend die renale Calciumexkretion nimmt relativ wesentlich stärker zu als die Natriumclearance bzw. die renale Natriumexkretion. Wir haben analog zu Abb. 2a, S. 140 das Verhältnis von absoluter Natrium- und Calciumexkretion unserer Probanden während der gesamten Leerversuche und in der Kontrollphase vor PA, also in allen Pe-

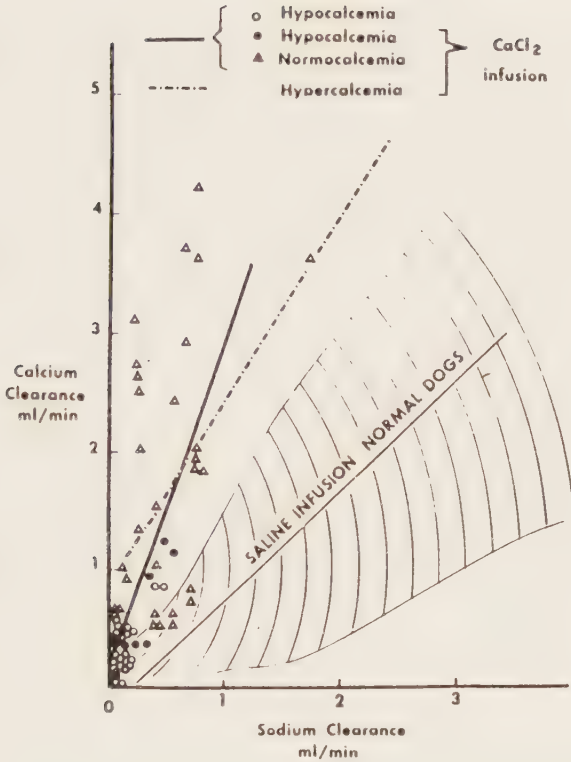


Abb. 25: Zusammenstellung der Untersuchungen über das Verhältnis der Calciumclearance zur Natriumclearance (nach MASSRY et al (112), 1968).

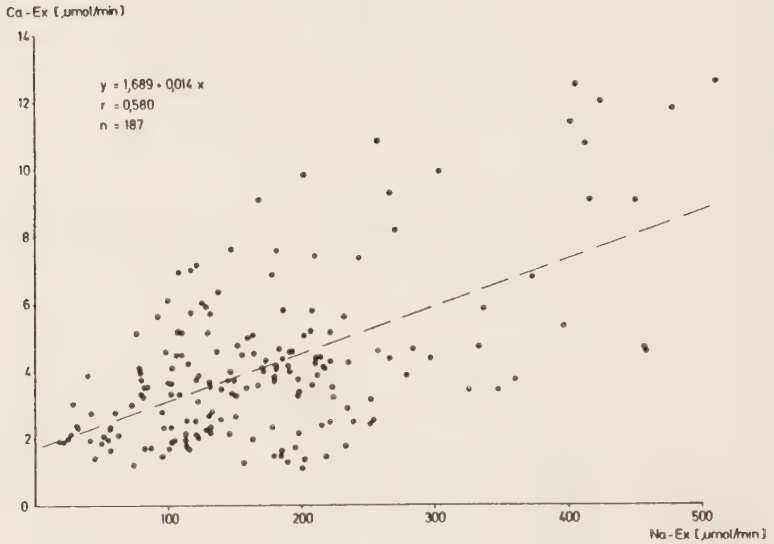


Abb. 26: Verhältnis von absoluter Calcium- und Natriumexkretion während aller Perioden ohne die Wirkung des Katecholamins, d.h. während der gesamten Leerversuche und in den Kontrollphasen vor DA-Applikation. Die lineare Beziehung beider Parameter wird durch die Regressionsgerade $y = 1,689 + 0,014x$ mit dem Korrelationskoeffizienten $r = 0,580$ beschrieben.

rioden ohne die Wirkung des Katecholamins, untersucht (Abb. 26, S. 144). Daraus ergibt sich unter Zugrundelegung obiger Prämissen ein Verhältnis C_{Ca}/C_{Na} von 1,4. Allerdings ist diese Beziehung nicht annähernd so eng wie die Veränderungen der Natrium- und Calciumexkretion unter DA in Abb. 24. Letztere haben wir statt als Differenz gegenüber der Kontrollphase auch in Absolutwerten zueinander in Beziehung gesetzt und fanden dabei die Regression $r = 0,83$. Wir möchten die Unterschiede zwischen den Abbildungen 24 und 26 am ehesten so interpretieren, daß das Verhältnis von renaler Natrium- und Calciumexkretion unter den Basisbedingungen, wie sie in den Leerversuchen und vor DA-Gabe vorlagen, durch verschiedene Faktoren moduliert werden kann, wie z.B. die diätetische Vorgeschichte, das Volumen des Extrazellulärspaces und die Basisaktivität von PTH (Abb. 26). Wird jedoch in dieser individuell eher variablen Basissituation das Katecholamin appliziert, so erfolgt eine relativ exakt definierte Zunahme sowohl der renalen Natrium- als auch der renalen Calciumexkretion, wobei das Verhältnis C_{Na}/C_{Ca} approximativ 1,7 beträgt (Abb. 24).

Es hat uns doch sehr überrascht, daß im Vergleich zu vielen anderen diuretisch wirkenden Substanzen die Effekte von DA auf die renale Calciumexkretion bisher praktisch noch nicht untersucht worden sind. Dies mag damit zusammenhängen, daß DA zur Bekämpfung einer gefährlichen Hypercalcaemie bisher kaum in Betracht gezogen wurde, da potentere Substanzen wie Furosemid und Ethacrynsäure zur Verfügung stehen. Immerhin ist bemerkenswert, daß verschiedene Stoffklassen von Diuretika die renale Calciumexkretion gegensinnig beeinflussen können. So konnten

COSTANZO und WEINER (34) zeigen, daß nicht nur die bereits erwähnten Thiaziddiuretika, sondern auch die kaliumsparenden Diuretika Amylorid und Triamteren im Gegensatz zu den Schleifendiuretika anticalciurische Effekte haben. Wir könnten nun anhand unserer Daten, insbesondere auf Grund der relativ hohen Werte für C_{Ca}/C_{Na} , spekulieren, daß DA neben dem natriumabhängigen auch den natriumunabhängigen transtubulären Calciumtransport hemmt. Diese Vermutung kann jedoch mit unseren klinischen Daten sicherlich nicht befriedigend gestützt werden, und man darf gespannt sein, zu welchen Ergebnissen einschlägige Mikropunktionsdaten unter der Wirkung von DA führen werden. Wir halten es weiterhin für bemerkenswert, daß der Effekt von immerhin $4 \mu\text{g/kg} \times \text{min}$ DA bei gesunden Freiwilligen sowohl auf die Natriurese als auch auf die Calciurie relativ flüchtig war und sein Maximum in der Regel bereits nach 90 Minuten erreichte. Im Anschluß daran wurde sowohl die Natriurese als auch die renale Calciumexkretion bereits wieder gedrosselt (siehe Abb. 11, S. 76). Es hat demnach den Anschein, als ob unter DA bereits nach kurzer Zeit hormonale Gegenregulationen anlaufen, um gefährliche Verluste an Natrium und Calcium zu verhindern. Bezüglich der Natriurese käme hier bei konstant erhöhtem Filtrat am ehesten das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System in Betracht. Die daraus resultierende Abnahme der Natriumexkretion könnte mit einer sekundären Verminderung der Calciumexkretion verknüpft sein. Allerdings läßt sich bei unseren Befunden auch eine Stimulierung des PTH nicht ausschließen, die ja ebenfalls anticalciurisch wirken würde und die darüberhinaus durch vermehrte Freisetzung von Calcium aus dem Knochen zur Konstanz des Plasmacalciumspiegels trotz renaler Calciumverluste beitrüge.

Bekanntlich wird das Ausmaß der Freisetzung von Parathormon (PTH) aus der Nebenschilddrüse in erster Linie durch Änderungen der Konzentration des ionisierten Calciums im Blut determiniert, wobei ionisierte Hypocalcaemie zu vermehrter PTH-Aktivität und ionisierte Hypercalcaemie zu verminderter, wenn auch nicht völlig aufgehobener, PTH-Aktivität führt (vegetativer "feed-back-loop"). Die Kurve der sekretorischen Antwort der Nebenschilddrüsen auf Änderungen der Calciumkonzentration hat einen sigmoiden Verlauf, und die sekretorische Antwort ist außerordentlich empfindlich und läuft innerhalb von Sekunden an, sodaß der Spiegel des ionisierten Calciums im Blut in sehr engen Grenzen konstant gehalten werden kann. Beim Rind kann eine Erhöhung der PTH-Sekretion innerhalb von nur 20 Sekunden als Reaktion auf einen Abfall der ionisierten Calciumkonzentration von nur 0,025 mmol/l beobachtet werden. Neben der Calciumkonzentration können in zweiter Linie auch Veränderungen der Magnesiumkonzentration im Blut und unter bestimmten Bedingungen Katecholamine (siehe unten) und Cortisol die PTH-Sekretion beeinflussen. Dagegen wird allgemein angenommen, daß Änderungen des Plasmaphosphatspiegels und des Säure-Basenstatus nur sekundär über Änderungen der Calciumkonzentration die PTH-Sekretion beeinflussen (PARFITT und KLEEREKOPER (133), 1980).

Wir stellen also abschließend fest, daß DA in einer Dosierung von 4 µg/kg x min bei wachen Freiwilligen über 3 Stunden zu einer eindeutigen Vermehrung der renalen Calciumexkretion führt und zwar sowohl gegenüber den Werten vor DA-Applikation, als auch gegenüber den korrespondierenden Werten der Leerversuche ohne Katecholaminzufuhr.

Gleichzeitig fanden wir eine geringfügige Zunahme des ionisierten Calciums und der Gesamtcalciumkonzentration im Plasma. Wir hypothetisieren, daß die Konstanz der extrazellulären Calciumkonzentration, trotz vermehrter renaler Calciumverluste unter DA, durch eine sekundäre Stimulation von PTH bewerkstelligt wurde, die einerseits die durch DA bedingte vermehrte Calciurie abschwächte und andererseits zu vermehrtem Einstrom von Calcium und Phosphat aus dem Knochen in den EZR führte.

Im übrigen sei noch angemerkt, daß es in der Literatur etliche Hinweise darüber gibt, daß DA wie auch andere beta-adrenerge Substanzen durch direkte Wirkung an den Zellen der Nebenschilddrüse zu einer vermehrten PTH-Sekretion führen kann. So zeigten KUKREJA et al (94), daß subakute Injektionen von Isoproterenol und Adrenalin bei gesunden Freiwilligen zu einem raschen und signifikanten Anstieg des PTH-Spiegels führten, der durch den beta-Blocker Propranolol unterbunden werden konnte. Von BROWN et al (26) wurde eine PTH-Stimulierung durch beta-adrenerge Substanzen an isolierten Nebenschilddrüsenzellen des Rindes gezeigt und eine ebensolche mittels DA in einer Dosierung von 0,8 - 15 µg/kg x min beim Rind in vivo durch BLUM et al (21). In gewissem Widerspruch dazu steht allerdings eine unlängst veröffentlichte Arbeit von BANSAL et al (10), die bei wachen Freiwilligen mit DA in einer Dosierung von 4 µg/kg x min keine Zunahmen der PTH-Spiegel finden konnten. Allerdings erscheint uns die in dieser Arbeit gewählte Beobachtungszeit von nur 30 Minuten als zu kurz, um diese Frage abschließend beurteilen zu können.

Gewebe	Calcium				Phosphat		
	%KG	mmol/kg	mmol	%	mmol/kg	mmol	%
Knochen	10	4500	31.350	99,5	2700	19.000	85
Muskel	45	1,5	48	0,05	60	1.900	9
EZF	20	2,5	35		1,2	17	6
Erythrozyt.	3	0,02	0,04		20	40	
Andere	22	4,0	60		8	1.200	
Gesamt	100	450	31.500	100	320	22.200	100

Tab. 39: Gesamtbestand und Verteilung von Calcium und Phosphat im menschlichen Körper (KG = Körpergewicht).

4.9. Phosphat

4.9.1. Einige Vorbemerkungen zur Physiologie

Phosphat, dessen überragende biologische Bedeutung z.B. im Rahmen der Energiegewinnung und Energieübertragung hier nicht weiter ausgeführt werden soll, kommt im Organismus des Erwachsenen in einer Gesamtmenge von etwa 22.000 mmol, entsprechend etwa 300 mmol/kg, vor. Wie aus Tab. 39, S. 149 hervorgeht, ist der Hauptanteil davon im Skelettsystem abgelagert. Die Muskulatur ist am Gesamtphosphat mit 9% oder 60 mmol/kg und der EZR einschließlich der Erythrozyten mit weiteren 6% beteiligt, d.h., der Gehalt der Weichteile an Phosphat ist im Gegensatz zu Calcium beträchtlich. Auf Grund gegensinniger Effekte der Plasmaproteinbindung von Phosphat bzw. des Löslichkeitskorrekturfaktors der Plasmaproteine und des Gibbs-Donnan-Faktors kann man davon ausgehen, daß die Konzentration von Phosphat im Plasma und im Ultrafiltrat der Niere identisch ist. So werden bei einer mittleren Plasmakonzentration von etwa 1 mmol/l ca. 180 mmol Phosphat pro Tag glomerulär filtriert, von denen unter physiologischen Bedingungen nur maximal 20% im Endharn erscheinen. Der Löwenanteil (2/3) der Phosphatrückresorption erfolgt im proximalen Tubulus und hier wiederum bevorzugt innerhalb der ersten 10 - 20% des proximalen Konvoluts, wo Phosphat im Verhältnis zu Wasser und Natrium überproportional rasch zurückgenommen wird (96). Bei fehlendem PTH werden zu den etwa 65% des filtrierten Loads im proximalen Konvolut weitere 15% in der pars recta des proximalen Tubulus rückresorbiert, sodaß bei intakten Tieren etwa 35% und bei thyreoparathyreoelektomierten Tieren etwa 20% vom filtrierten Load

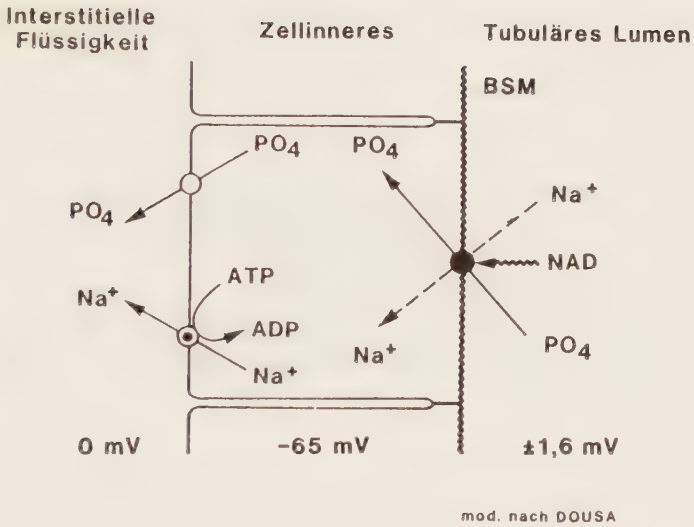


Abb. 27: Tubulärer Transport von Phosphat (modifiziert nach DOUSA und KEMPSON (44), 1982).

im fröhdistalen Tubulus superfizieller Nephronen auftauchen. Im dünnen Schleifenschenkel sowie im dicken aufsteigenden Teil der Henleschen Schleife erfolgt offenbar überhaupt keine Phosphatrückresorption. Die Rolle des distalen Tubulus und des Sammelrohres ist noch nicht eindeutig zu beurteilen, zumal, ähnlich wie bei der Natriumrückresorption, bedeutende Unterschiede zwischen kortikalen und juxtamedullären Nephronen zu bestehen scheinen. Wie Abb. 27, S. 151 (nach DOUSA und KEMPSON, 1982 (44)) zeigt, erfolgt der Transport von Phosphat vom Tubuluslumen in das Zellinnere der Tubulusepithelien durch die Bürstensaummembran (BSM) gegen einen elektrischen Gradienten. Dabei scheint es sich um einen "sekundär aktiven" Co-Transport von Phosphat und Natrium zu handeln. Der transmembranäre Natriumgradient (Na^+ außen größer Na^+ innen), der für die kontinuierliche Aufnahme von Phosphat über die BSM erforderlich ist, wird durch einen aktiven Transport von Natrium aus der Zelle in das Interstitium über die basolaterale Membran mittels einer Na-K-ATPase-wirksamen Pumpe bewerkstelligt. Aus pharmakologischen Untersuchungen mit Arsenat, Nicotinamid-adenin-dinucleotid (NAD) und Phlorizin geht hervor, daß der Co-Transport von Natrium und Phosphat über die BSM unter bestimmten Bedingungen auch entkoppelt werden kann, d.h., es gibt Situationen, unter denen der Phosphattransport gehemmt und der Natriumtransport ungehemmt ist und vice versa. Der Ausstrom von Phosphat aus der Zelle erfolgt über die basolaterale Membran in die peritubuläre Flüssigkeit entlang eines elektrochemischen Gradienten und ist somit ein passiver Prozeß. Die Kapazität der luminalen BSM für die Aufnahme von Phosphat ist der limitierende Schritt bei der proximalen tubulären Phosphatrückresorption.

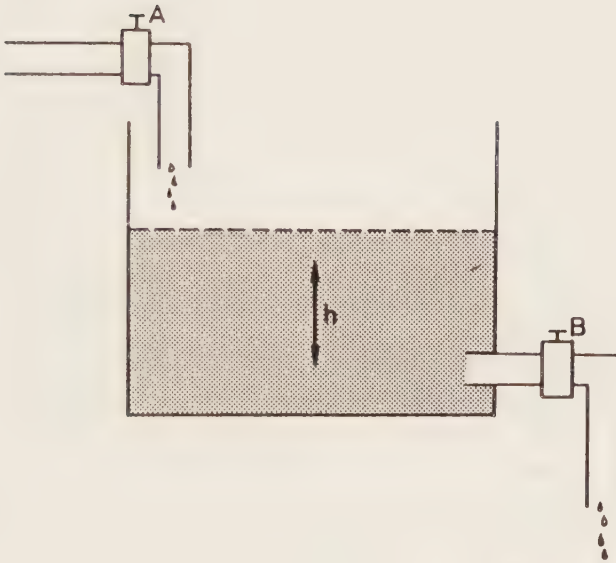


Abb. 28: Einfaches Modell der homöostatischen Nierenfunktion (nach PARFITT und KLEEREKOPER (133) 1980).

Die Höhe des Flüssigkeitsspiegels im Tank (h) stellt in unserem Falle die extrazelluläre Phosphatkonzentration dar. A = Einlaßhahn, B = Auslaßhahn.

Neben Fragen des tubulären Transportes von Phosphat sind Betrachtungen zur Homöostase des Phosphathaushaltes und zum Tm-Konzept für den Kliniker außerordentlich hilfreich. Dabei ist ganz klar, daß das steady-state des Phosphathaushaltes ausschließlich von der Niere aufrechterhalten wird. Ein Modell dieser homöostatischen Nierenfunktion läßt sich, wie in Abb. 28, S. 153 (nach PARFITT und KLEEREKOPER (133), 1980) dargestellt, am einfachsten durch einen Wassertank mit einem Einlaß- und einem Auslaßhahn beschreiben. Der Flüssigkeitsspiegel im Tank stellt in unserem Falle die extrazelluläre Phosphatkonzentration dar. Der Hahn A entspricht dem Zufluß von Phosphat zum EZR, der z.B. durch enterale Resorption, Mobilisierung von Phosphat aus dem Knochen oder Untergang von phosphatreichen Geweben erfolgen kann. Der Hahn B entspricht der Niere. Im Gleichgewichtszustand reguliert sich nun das Flüssigkeitsniveau im Reservoir (h in Abb. 28) automatisch in der Weise, daß die durch den Auslaßhahn austretende Menge den Zustrom zum EZR gerade eben ausgleicht und der Flüssigkeitsspiegel im Reservoir konstant bleibt. Dabei könnte man in erster Näherung annehmen, daß die Durchflußrate durch den Hahn B vom hydrostatischen Druck der Flüssigkeit im Reservoir abhängt, sodaß der Spiegel in dem Gefäß trotz verschieden großer Zuströme relativ konstant bleiben könnte.

Im Gegensatz zu Glukose, die renal ebenfalls nach dem Schwellenwert-(Tm-)Prinzip rückresorbiert wird, deren Plasmaspiegel aber vollständig durch extrarenale Mechanismen determiniert ist, gibt es beim Phosphat außer der enteralen Nettoabsorption keine extrarenalen Regulations-



Abb. 29: Die Niere als Schleusenmodell (nach PARFITT und KLEEREKOPER (133), 1980).

Die Höhe des Schleusentores (h) entspricht dem theoretischen Schwellenwert $TmPO_4/GFR$. Der Wasserspiegel vor der Schleuse (d) ist identisch mit dem Plasmaphosphatspiegel. Die Weite der Schleuse (w) ist ein Maß für die GFR.

mechanismen. Die Höhe des Plasmaphosphatspiegels wird aber im wesentlichen von der Niere determiniert. Wir hatten anhand von Abb. 2, S. 17 gezeigt, daß eine quantitative Beurteilung der renalen Behandlung von Phosphat am einfachsten und sichersten mittels der Bestimmung des Schwellenwertes im Plasma TmPO_4/GFR (BIJVOET, 19) gelingt. Wie bereits erwähnt, entspricht dieser Wert derjenigen theoretischen Plasmaphosphatkonzentration, bei der das gesamte glomerulär filtrierte Phosphat-Load während der Tubuluspassage rückresorbiert werden kann, sodaß ein phosphatfreier Urin produziert wird. Die Abhängigkeiten zwischen Plasmaphosphatspiegel, TmPO_4/GFR und renaler Phosphatexkretion lassen sich nach unserer Meinung äußerst anschaulich mittels eines Schleusenmodells darstellen, wie es Abb. 29, S. 155 zeigt (nach PARFITT und KLEEREKOPER (133), 1980). Dabei entspricht die Höhe des Schleusentores (h in Abb. 29) dem theoretischen Schwellenwert TmPO_4/GFR , der Wasserspiegel vor der Schleuse (d) ist identisch mit dem Plasmaphosphatspiegel und die Weite der Schleuse (w) ist ein Maß für die GFR. Die Menge des Wassers, das über das Schleusentor fließt, entspricht in unserem speziellen Falle der Phosphatexkretion ($U_{\text{PO}_4} \times V$) und ist demnach abhängig von der Differenz von Wasserspiegel und Höhe des Schleusentores und der Weite der Schleuse:

$$U_{\text{PO}_4} \times V = (P_{\text{PO}_4} - \text{TmPO}_4/\text{GFR}) \times \text{GFR}.$$

Anhand von Abb. 29 ist leicht einzusehen, daß abrupte Änderungen des Zuflusses von Phosphat zum EZR kurzfristig zu Änderungen des Wasserspiegels, also der Plasmaphosphatkonzentration, führen können. So würde bei abruptem Versiegen der Phosphatzufuhr der Plasmaphosphatspiegel relativ rasch die Höhe des Schleusentores, also TmPO_4/GFR , erreichen, dann

allerdings bei diesem Wert konstant bleiben. Bei einem plötzlich gesteigerten Zufluß von Phosphat zum EZR kann natürlich auch ebenso der Wasserspiegel geringfügig steigen. Damit kommt es aber, insbesondere bei normaler Weite des Schleusentores, also normaler GFR, rasch zu einer beträchtlichen Zunahme der renalen Phosphatexkretion. Es sei noch angemerkt, daß unter physiologischen Bedingungen die eben beschriebenen Änderungen des Plasmaphosphatspiegels bei abrupten Änderungen des Zuflusses von Phosphat zum EZR offensichtlich durch rasch ablaufende Änderungen in der Höhe des Schleusentores, d.h. in unserem Falle Veränderungen von $TmPO_4$, weitgehend abgefangen werden. Änderungen von $TmPO_4/GFR$ unter den verschiedensten physiologischen und pathologischen Bedingungen sollen im weiteren diskutiert werden.

4.9.2. Wesentliche Faktoren, die den tubulären Phosphattransport beeinflussen

Parathormon (PTH):

Phosphaturie durch Hemmung der tubulären Phosphatrückresorption ist der am längsten bekannte physiologische Effekt von PTH, der offenbar durch die Zwischenschaltung des Adenyl-Cyclase-Systems bewerkstelligt wird. Dabei bewirken schon die physiologischen Hormonspiegel einen mehr oder weniger tonischen phosphaturischen Effekt in allen Tubulusabschnitten, die zur Phosphatrückresorption befähigt sind. Diese kontinuierliche Drosselung der Phosphatrückresorption unter der Wirkung von PTH-Spiegeln im physiologischen Bereich wird

durch Parathyreoidektomie (PTX) und Hypoparathyreoidismus sozusagen demaskiert, und Hyperphosphataemie sowie Antiphosphaturie sind die Folge (88, 97). WALKER et al (161) konnten zeigen, daß die Infusion von bovinem PTH bei Freiwilligen innerhalb von 40 - 60 Minuten zum Abfall von TmPO_4/GFR von 1,0 auf 0,5 mmol/l führte. Gleichzeitig war die Ausscheidung von Cyclo-AMP im Urin massiv gesteigert. Die Abnahme der renalen Phosphatschwelle erfolgte schon bei sehr niedrigen Dosen von exogenem PTH und war relativ rasch gesättigt, d.h. höhere Dosierungen führten zu keiner weiteren Absenkung der Phosphatschwelle. Die Wirkung von PTH auf den tubulären Phosphattransport durch direkten Angriff an den Vesikeln der luminalen BSM ist ausreichend gesichert (44, 70).

Glucocorticoide (GCD):

Hyperphosphaturie und Hypophosphataemie bei M. Cushing und ähnlichen klinischen Zustandsbildern sind lange bekannt. Alte Untersuchungen von INGBAR et al (77), ROBERTS und PITTS (141) sowie ANDERSON und FOSTER (3) zeigten den phosphaturischen Effekt einer exogenen Zufuhr supraphysiologischer Dosen von GCD beim Menschen und beim Hund. Diese Befunde blieben jedoch zunächst nicht unwidersprochen. So zeigten GOLDSMITH et al (64), daß Infusionen von Hydrocortison bei gesunden Freiwilligen und Patienten mit verschiedenen hormonellen Störungen innerhalb von 3 Stunden zur Abnahme der fraktionellen Phosphatexkretion (FE-PO_4) von etwa 13 auf 6% führten. Bei diesen frühen Untersuchungen wurden am mehr oder weniger intakten Organismus Nebeneffekte von PTH und Calcium sowie Einflüsse der GCD speziell auf den Kohlehydratstoffwechsel offenbar nicht ausreichend gewürdigt. Nach neueren Untersuchungen,

z.B. von FRICK et al (53), FREIBERG et al (52) und TURNER et al (157) kann jedoch kein Zweifel mehr daran bestehen, daß die GCD den Phosphattransport an der BSM hemmen. Besonders die schönen Untersuchungen von TURNER et al zeigten, daß der Effekt der GCD auf den tubulären Phosphattransport möglicherweise unter Zwischenschaltung von Veränderungen der cytoplasmatischen Gluconeogenese und damit der Bereitstellung von NAD erfolgt. Die Autoren konnten zunächst zeigen, daß phosphatarm ernährte Ratten die typische Antiphosphaturie im Zusammenhang mit einem niedrigen Niveau der Gluconeogenese in den Zellen des proximalen Tubulus aufwiesen. Die Zufuhr von Triamcinolon über zwei Tage führte bei diesen phosphatarm ernährten Tieren zu einer beträchtlichen Phosphaturie durch Reduktion des tubulären Phosphattransportes in Verbindung mit einer Steigerung der Glukoneogenese und der Bereitstellung von NAD. Interessanterweise wurde der maximale Effekt der GCD auf den Phosphattransport erst am zweiten Tag der Applikation erreicht und blieb bis zu 10 Tagen nach Beendigung der GCD-Zufuhr erkennbar. Gleiche Veränderungen des renalen Phosphattransportes unter Triamcinolon fanden sich auch nach Thyroparathyreoidektomie (TPTX). Die Autoren zogen aus ihren Befunden den Schluß, daß die GCD in den Zellen des proximalen Tubulus die Gluconeogenese stimulieren, was eine vermehrte Bereitstellung von NAD zur Folge hat, einer Substanz, deren direkt hemmende Wirkung auf den Phosphattransport an der BSM gesichert ist (44).

Calcitonin (CT):

Die profunden Einflüsse von CT, dem Hormon der C-Zellen in der Schilddrüse, auf den Calcium- und Phosphatmetabolismus,

sind lange bekannt. Allerdings war bis vor kurzem die Frage nicht befriedigend beantwortet, ob seine Effekte auf den renalen Phosphattransport als direkte Wirkungen an der Tubuluszelle oder als sekundär, also durch die Wirkung von PTH verursacht aufzufassen sind. PAILLARD et al (132) zeigten, daß bei wachen Freiwilligen die Infusion von CT über eine Stunde zur vermehrten renalen Exkretion von Natrium, Calcium und Phosphat sowie zur Senkung der Plasmaspiegel von Calcium und Phosphat führte. Nach Absetzen von CT fiel die fraktionelle Natriumexkretion innerhalb einer Stunde bis auf den Kontrollwert ab und die renale Calciumexkretion sank sogar deutlich unter den Kontrollwert, während die Hypocalcaemie bestehen blieb. Die Phosphaturie blieb dagegen über mehrere Stunden nach Absetzen von CT bestehen und dies konnte z.T. als PTH-Effekt interpretiert werden, zum Teil handelte es sich aber auch um einen spezifischen CT-Effekt. Die direkte Wirkung von CT auf den tubulären Phosphattransport wurde unlängst auch von ZALUPS und KNOX (168) gezeigt. Sie fanden bei TPTX-Ratten eine Abnahme von TmPO_4/GFR unter der Wirkung von exogenem CT. Diese Beeinträchtigung des renalen Phosphattransportes war allerdings nicht annähernd so ausgeprägt, wie die unter der Wirkung von exogenem PTH.

Wir haben also gesehen, daß drei wesentliche Hormone bzw. Hormongruppen, nämlich PTH, CT und GCD im Sinne einer Senkung von TmPO_4/GFR wirksam sind, wobei der Effekt von PTH und GCD auf den vom Natriumgradienten abhängigen Phosphattransport an der BSM gesichert ist (44). Zwei andere Hormone haben als einen von vielen physiologischen Effekten eine Anhebung von TmPO_4/GFR zur Folge, nämlich Insulin und Wachstumshormon.

Insulin:

DE FRONZO et al (39) fanden bei Freiwilligen mit Insulininfusion und gleichzeitiger Glukosegabe zur Konstanthaltung des Blutzuckers nur einen minimalen Abfall des Plasmaphosphatspiegels, aber eine deutliche Senkung der renalen Phosphatexkretion. Umgekehrt führte Insulinmangel durch Somatostasininfusion bei PTX-Ratten zur Zunahme von FEPO_4 , die nicht durch eine gleichzeitige vermehrte Natriurese bzw. Hyperglykaemie verursacht war (98). Dabei war in dieser Insulinmangelsituation der Phosphattransport im proximalen Tubulus und auch im distalen Nephron vermindert. Durch Zugabe von Insulin konnte die Phosphaturie wieder behoben werden.

Wachstumshormon (STH):

In einer heute schon klassischen Publikation von 1962 zeigten CORVILLAIN und ABRAMOW (33) bei Patienten und gesunden Freiwilligen nach viertägiger Applikation von STH einen Anstieg von TmPO_4/GFR von etwa 0,9 auf etwa 1,15 mmol/l. Gleichzeitig war auch der Plasmaphosphatspiegel angestiegen. HAMMERMAN et al (69) zeigten unlängst am Hund, daß die Zufuhr von STH den vom Natriumgradienten abhängigen Phosphattransport in den BSM-Vesikeln fördert. Dieser antiphosphaturische Effekt von STH tritt frühestens innerhalb von drei Stunden nach Applikation in Erscheinung (140). Übrigens werden auch die bei Kindern gegenüber dem Erwachsenenalter physiologischerweise erhöhten Werte für TmPO_4/GFR als STH-Effekt im wachsenden Organismus interpretiert (22a).

Variationen von Phosphatzufuhr und Phosphatbedarf:

Es wird allgemein akzeptiert, daß die Zufuhr einer phosphatarmen Nahrung, insbesondere am wachsenden Organismus,

zu einer deutlichen Antiphosphaturie durch Zunahme des natriumabhängigen Phosphattransportes an der BSM führt. Umgekehrt wirkt die Aufnahme einer phosphatreichen Nahrung (44). Diese Adaptation des tubulären Phosphattransportes an eine hohe oder niedere Phosphatzufuhr, bzw. an einen hohen oder niedrigen Phosphatbedarf, ist unabhängig von PTH und CT, da sie bei intakten und bei PTPX-Ratten gleichermaßen erfolgt. So zeigten auch HARAMATI et al (71), daß bei phosphatarm ernährten Ratten weder eine Phosphatinfusion noch die Gabe von PTH allein, sondern nur die Kombination von beiden zur Phosphaturie führte. Es ist noch völlig unklar, welche Stimuli diese PTH-unabhängigen Veränderungen der Transportkapazität der BSM für Phosphat, in Abhängigkeit von Phosphatzufuhr und -bedarf, bewirken. Immerhin bedürfen die Veränderungen der Transportkapazität einer Anlaufzeit von 2 bis 3 Tagen, woraus die Hypothese abgeleitet wurde, die Adaptation an eine beispielsweise phosphatarne Diät habe zur Voraussetzung die de novo-Synthese spezifischer Enzyme, die beim Phosphattransport über die BSM benötigt werden.

Variationen des EZV und der Natriurese:

Wie oben bereits ausgeführt, erfolgt der Löwenanteil der Rückresorption glomerulär filtrierten Phosphates im proximalen Tubulus, während offenbar die Feinjustierung der Phosphatexkretion im Endharn und damit die Homöostase des Phosphathaushaltes durch die mehr oder weniger komplette Phosphatrückresorption im distalen Nephron bewerkstelligt wird. Somit unterscheidet sich die renale Kinetik von Phosphat, zumindest in groben Zügen, nicht entscheidend von der anderer Substanzen, deren Homöostase in erster Linie durch die Niere aufrechterhalten werden muß, wie z.B. Wasser,

Natrium, Kalium, Calcium, Magnesium oder Bicarbonat. Es ist lange bekannt, daß die isotone Volumenexpansion des EZR, beispielsweise durch forcierte Infusion physiologischer Kochsalzlösung oder dergleichen, zur Hemmung der proximalen Rückresorption von Wasser und Natrium führt, d.h. gegenüber Hydropenie wird unter den Bedingungen der Volumenexpansion ein relativ größerer Anteil des filtrierten Loads von Wasser und Natrium im distalen Nephron erscheinen (24, 139, 164). Seit 1968 etwa häufen sich nun die Befunde, die eindeutig dafür sprechen, daß beim intakten Organismus die Volumenexpansion und die daraus resultierende Diurese und Natriurese mit einer Phosphaturie vergesellschaftet sind, die nicht durch gleichzeitige Erhöhung der GFR und damit des filtrierten Loads von Phosphat erklärt werden kann. Dies heißt mit anderen Worten, daß die isotone Expansion des EZR mit einer Hemmung der fraktionellen tubulären Phosphatresorption verknüpft ist. Wenn auch dieser Mechanismus der Phosphaturie bei Volumenexpansion noch nicht im Detail geklärt erscheint, so ist inzwischen doch klar, daß nicht unter allen Bedingungen Volumenexpansion und Natriurese mit einer Phosphaturie vergesellschaftet sind. Dies wurde besonders eindrucksvoll für Zustände mit PTH-Mangel gesichert, d.h. bei Fehlen von PTH geht die Natriurese mit einer vermehrten Phosphatrückresorption einher, die offenbar in distalen Nephronsegmenten lokalisiert ist (111).

Störungen des Säure-Basen-Status:

Phosphaturie findet sich typischerweise bei Zuständen mit erhöhter tubulärer Bicarbonatkonzentration, wie z.B. bei Infusion von Bicarbonat oder Lactat oder bei Gabe des Carboanhydrase (CA)-Hemmers Acetazolamid. Dabei ist es

bemerkenswert, daß die metabolische Alkalose gleichzeitig zur Abnahme des Plasmaphosphatspiegels durch extra-intrazellulären Phosphatshift führt. Im Gegensatz zur metabolischen Alkalose führen Hypokapnie und respiratorische Alkalose zwar ebenfalls zur Hypophosphataemie, aber gleichzeitig auch zur Steigerung der tubulären Phosphatrückresorption, die vom PTH-Spiegel unabhängig ist (8, 74, 123). Metabolische Acidose führt ebenfalls zu vermehrter tubulärer Phosphatresorption durch Steigerung des Phosphattransportes an der BSM (44).

Diuretika:

Die einzelnen Gruppen der diuretisch wirkenden Pharmaka beeinflussen den tubulären Phosphattransport in sehr unterschiedlicher Weise. Am stärksten phosphaturisch wirken Substanzen, die die CA hemmen, während Stoffe mit überwiegendem Angriffspunkt an der Henleschen Schleife nicht eindeutig phosphaturisch wirken, sondern im Gegenteil mit Antiphosphaturie einhergehen können, insbesondere unter den Bedingungen der Volumenkontraktion. Mannitol wirkt per se nicht phosphaturisch. Tritt unter Mannitol eine Phosphaturie ein, so wird diese als PTH-Effekt, also als Antwort auf die dilutionsbedingte Hypocalcaemie interpretiert. Quecksilberhaltige Diuretika und Schleifendiuretika wie Furosemid und Ethacrynsäure haben einen variablen Effekt auf die renale Phosphatexkretion in Abhängigkeit vom EZV, der GFR und dem PTH-Spiegel. Thiazide wirken auf Grund ihres CA-hemmenden Nebeneffektes deutlich phosphaturisch. Die stärkste Phosphaturie ruft Acetazolamid hervor. Hier kann die fraktionelle Phosphatexkretion 30 - 60% vom Load betragen, was bei einer GFR von beispielsweise 150 ml/min einer renalen Phosphatexkretion von 50 - 80 $\mu\text{mol/min}$ ent-

sprache. Der phosphaturische Effekt von Acetazolamid ist quantitativ dem des PTH vergleichbar, ist gebunden an eine vermehrte Bicarbonatexkretion und erfolgt auch bei Abwesenheit von PTH und Calcitonin (111).

4.9.3. Wirkt DA phosphaturisch?

Die Befunde aus der Weltliteratur zur Beeinflussung des Plasmaphosphatspiegels und der renalen Phosphatexkretion durch Katecholamine sind spärlich und widersprüchlich. Der hypophosphataemische Effekt von Adrenalin dürfte unbestritten sein und wird im Sinne eines extra-intrazellulären Shifts von Phosphat bei vermehrter Glykolyse und Glykogenolyse interpretiert (22). Zur Frage der Beeinflussung des Plasmaphosphatspiegels durch DA sind uns bisher keine einschlägigen Untersuchungen bekannt geworden. Auf Grund unserer eigenen Befunde dürfen wir wohl am ehesten davon ausgehen, daß es beim gesunden Erwachsenen unter einer Zufuhr von 4 µg/kg x min DA zu keiner Änderung des Plasmaphosphatspiegels gegenüber einer vergleichbaren Situation ohne DA-Zufuhr kommt (siehe auch Abb. 10, S. 72).

Bezüglich der renalen Exkretion von Phosphat fanden MOREY und KENNY (120), daß bei der Ratte Noradrenalin hyperphosphaturisch, Isoproterenol dagegen eher hypophosphaturisch wirkte und daß Adrenalin in Abhängigkeit von den PTH-Spiegeln variable Effekte zeigte. Die bisher aussagekräftigsten Untersuchungen zur Frage des renalen Phosphattransportes unter DA wurden nach unserer Meinung von CUCHE et al (36) vorgelegt. Die Autoren verwendeten als experimentelles

Modell die Infusion von DA in eine Nierenarterie des narkotisierten Hundes, wobei die Tiere sowohl mit intakter Nebenschilddrüsenfunktion als auch unter "Kontrolle des PTH-Spiegels" untersucht wurden, d.h. nach TPTX und unter konstanter Infusion von bovinem PTH. Die Autoren fanden, daß die intrarenale Infusion von DA in einer Dosierung von etwa $1 \mu\text{g/kg} \times \text{min}$ an intakten und TPTX-Hunden bei nahezu konstanter GFR zu einer Vermehrung der fraktionellen Phosphatexkretion der infundierten Niere um 30 - 50% führte. Gleichzeitig kam es auch zur typischen Zunahme der fraktionellen Natriumexkretion. Bemerkenswert war der Befund, daß nach Absetzen der DA-Infusion in die Nierenarterie die fraktionelle Natriumexkretion zwar rasch auf den Ausgangswert zurückging, die fraktionelle Phosphatexkretion jedoch über längere Zeit erhöht blieb. Die Infusion von Isoproterenol führte zu einer signifikanten Zunahme von FE-Na , nicht jedoch von FE-PO_4 , während es bei der Infusion von Arterenol unter Kontrolle der PTH-Spiegel zu einer erheblichen Reduktion von FE-PO_4 kam. Die Infusion des DA-Präkursors L-DOPA führte bei intakten und TPTX-Hunden zu Phosphaturie und Natriurese. Dagegen bewirkte Carbidopa, eine Substanz, die die Konversion von Dopa zu DA blockiert, allein angewendet sowie in Kombination mit L-Dopa, keine Phosphaturie. Wohl aber führte sie dazu in Kombination mit DA. Die Autoren zogen daraus zurecht den Schluß, daß die Phosphaturie bei Applikation in die Nierenarterie sozusagen als pharmakologischer Effekt von DA auf den renalen Phosphattransport aufzufassen ist, der unabhängig von renaler Vasodilation und Natriurese ist und nicht typisch für alle Katecholamine, sondern für DA spezifisch zu sein scheint. Auf Grund dieser Befunde könnte man spekulieren, daß DA, über welchen Mechanismus auch immer,

den tubulären Phosphattransport beeinflusst. Dazu fehlen jedoch noch einschlägige Mikropunktionsuntersuchungen, wie sie von BELLO-REUSS (11) für den tubulären Natriumtransport durchgeführt wurden, bzw. Untersuchungen mit spezifischen DA-Rezeptoren-Antagonisten, wie wir sie oben ebenfalls im Zusammenhang mit der Natriurese zitiert haben (12, 136). GOTO et al (66) untersuchten die renale Natrium- und Phosphatexkretion bei chirurgischen Patienten während Narkose und Operation unter Neuroleptanalgesie bzw. unter Halothannarkose. Sie fanden bei diesen eher volumenexpandierten Patienten unter DA, in einer Dosierung von $0,5 \mu\text{g/kg} \times \text{min}$, eine Zunahme der Natriumexkretion von etwa 150 auf etwa 500 $\mu\text{mol/min}$ und eine Zunahme der renalen Phosphatexkretion von etwa 7 auf etwa 18 $\mu\text{mol/min}$. Interessant war die Beobachtung, daß die zusätzliche Applikation von Droperidol, das chemisch ebenso wie der milde DA-Antagonist Haloperidol ein Butyrophenon-Derivat ist, die Effekte von DA auf Natriurese und Phosphaturie weiter verstärkte. Die Autoren infundierten weiterhin DA in einer Dosis von $0,5 \mu\text{g/kg} \times \text{min}$ in eine Nierenarterie von TPTX-Hunden und fanden dabei eine ähnliche Zunahme der renalen Phosphatexkretion, wie sie oben in den Befunden von CUCHE et al (36) beschrieben wurde sowie eine Verstärkung der Phosphaturie bei Kombination von DA und Droperidol. Die beiden zitierten Untersuchungen von CUCHE et al und GOTO et al sind die einzigen, die uns bis dato zur Frage der renalen Phosphatexkretion unter DA vorliegen. Auf Grund dieser Ergebnisse durften wir erwarten, daß die Applikation von DA in einer "typischen Nierendosis" von $4 \mu\text{g/kg} \times \text{min}$ auch bei gesunden Erwachsenen zu einer eindeutigen Phosphaturie führen würde. Ob dies tatsächlich der Fall war, soll im Folgenden diskutiert werden.

Zum besseren Verständnis sei vorab nochmals der Begriff Phosphaturie definiert, so wie wir ihn verstehen. Eine grobe Quantifizierung des renalen Phosphattransportes gelingt ohne Zweifel bei Berücksichtigung der renalen Phosphatexkretion. Dieser Parameter läßt jedoch Abhängigkeiten des renalen Phosphattransportes von der GFR und vom aktuellen Plasmaphosphatspiegel außer Betracht. Akute Änderungen der GFR können dagegen in die Betrachtung der Quantifizierung des renalen Phosphattransportes einbezogen werden, wenn statt des Parameters "Phosphatexkretion" der Parameter "fraktionelle Phosphatexkretion (FE-PO_4)" verwendet wird. BIJVOET et al (19) haben allerdings eindrucksvoll dargelegt, daß auch die Betrachtung des Parameters FEPO_4 alleine noch keine befriedigende Quantifizierung des renalen Phosphattransportes gestattet, da FEPO_4 in starkem Maße vom aktuellen Plasmaphosphatspiegel abhängig ist. Erst dessen Mitberücksichtigung mittels des komplexen Parameters TmPO_4/GFR gestattet offensichtlich eine ausreichend exakte Quantifizierung des renalen Phosphattransportes und insbesondere auch dessen Veränderung unter den verschiedensten physiologischen und pathologischen Bedingungen. Wir möchten daher nur dann von Phosphaturie bzw. von einer phosphaturischen Wirkung bestimmter Manipulationen oder Pharmaka sprechen, wenn eindeutig gezeigt werden kann, daß diese zur Absenkung von TmPO_4/GFR führen.

In Abb. 10, S. 72 fiel zunächst auf, daß sowohl in den Leerversuchen als auch in den DA-Versuchen vor Applikation des Katecholamins, sozusagen als "zentrale Tendenz", in den frühen Vormittagsstunden zwischen etwa 8 und 10 Uhr ein deutlicher Abfall der Phosphatexkretion von im Mittel

etwa 17 auf etwa 10 $\mu\text{mol}/\text{min}$ erfolgte. Innerhalb der nächsten drei Stunden, also etwa zwischen 10 und 13 Uhr, stieg dann die Phosphatexkretion wieder kontinuierlich von 10 auf etwa 15 $\mu\text{mol}/\text{min}$ an. Wie mochten annehmen, daß dieser initiale Abfall und der anschließende spontane Wiederanstieg der Phosphatexkretion im Verlaufe des Vormittages beim nüchternen gesunden Erwachsenen einer circadianen Rhythmik entsprechen. Auch die Frage einer Spontanrhythmik der Phosphatexkretion wird in der Literatur nicht einheitlich beurteilt. Während DOLLETON et al (43) sowie WESSON (166) keine eindeutige spontane Rhythmik von PO_4 -Ex fanden, zeigten GOLDSMITH et al (64), daß FE-PO_4 bei den von ihnen untersuchten gesunden Erwachsenen in der Zeit von 8 bis 12 Uhr von im Mittel etwa 8% auf 16% anstieg. Aus Abb. 11, S. 76 geht hervor, daß der Anstieg von FE-PO_4 zwischen etwa 10 und 13 Uhr bei den von uns untersuchten Probanden in den Leerversuchen zwar qualitativ ähnlich, aber quantitativ nicht so ausgeprägt war, denn es fand sich ein Anstieg von FE-PO_4 von etwa 8 auf nur etwa 12% vom Load. Weiter ist aus den Abbildungen 10 und 11 erkennbar, daß die renale Phosphatexkretion und ebenso FE-PO_4 vom Beginn der DA-Infusion an deutlich höher lagen, als in den Leerversuchen. Da, wie bereits erwähnt, die Plasmaphosphatspiegel in beiden Experimenten keine relevanten Unterschiede zeigten, lag entsprechend ImPO_4/GFR während der Katecholamininfusion durchgehend niedriger als in den Leerversuchen. Allerdings waren die Unterschiede quantitativ eher gering (0,9 gegen 1,0 $\mu\text{mol}/\text{l}$). Innerhalb fand sich für die zweite 30-Minuten-Infusionsperiode ein statistisch zu sichernder Unterschied. Weiterhin erscheint die Tatsache bemerkenswert, daß ImPO_4/GFR bereits während der ersten 30-Minuten-Beobachtungszeit nach Beendigung der DA-Infusion einen deutlichen Anstieg zeigte und nun über

den korrespondierenden Werten der Leerversuche lag, d.h., die geringfügige Absenkung der renalen Phosphatschwelle unter der DA-Infusion war ein sehr kurzlebiger Effekt des Katecholamins, was in einem gewissen Widerspruch zu der oben zitierten Arbeit von CUCHE et al (36) steht.

Zur weiteren Analyse der Frage der Beeinflussung von TmPO_4/GFR durch DA sind in Abb. 30, S. 171 sämtliche Einzelwerte für TmPO_4/GFR unserer 11 Probanden während der Leer- und DA-Versuche dargestellt. Es fällt auf, daß auch unter der Infusion des Katecholamins offenbar bei mehreren Probanden Werte für TmPO_4/GFR in der oberen Hälfte des Normbereiches gefunden wurden. Aus Abb. 31, S. 172, auf die wir in anderem Zusammenhang nochmals zurückkommen werden, geht hervor, daß TmPO_4/GFR immerhin in 18 von 66 Clearanceperioden (ca. 25%) unter DA, gegenüber dem Kontrollwert der letzten 90 Minuten vor Infusion des Katecholamins, mehr oder weniger deutlich angestiegen war.

Wir kommen somit zu dem Ergebnis, daß in den von uns durchgeführten Untersuchungen der Effekt von DA auf TmPO_4/GFR zwar sozusagen als zentrale Tendenz in einer quantitativ eher geringen Absenkung der Nierenschwelle bestand, daß aber im Einzelfall der Effekt sehr variabel und keinesfalls vorhersehbar war. Einige Probanden reagierten sogar mit einer eindeutigen Zunahme von TmPO_4/GFR während der DA-Infusion. Im Folgenden sollen jeweils zwei repräsentative Einzelverläufe mit eindeutigem Abfall, eindeutigem Anstieg bzw. mehr oder weniger konstantem TmPO_4/GFR unter DA demonstriert werden. Abb. 32, S. 173 zeigt den Verlauf des Probanden Nr. 2. Alle dargestellten Parameter (TmPO_4/GFR , PPO_4 , FE-PO_4 , $\text{PO}_4\text{-Ex}$, Na-Ex und Ca-Ex) boten in der Kon-

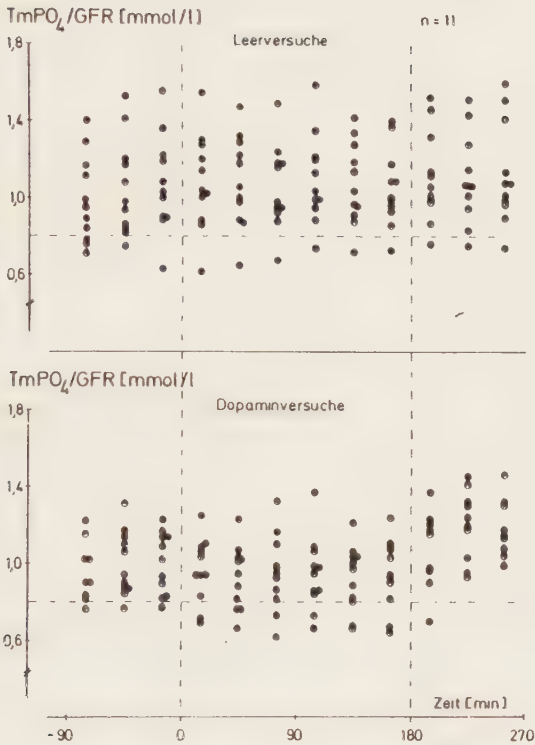


Abb. 30: Darstellung sämtlicher Einzelwerte für $TmPO_4/GFR$ unserer 11 Probanden während der Leer- und DA-Versuche.

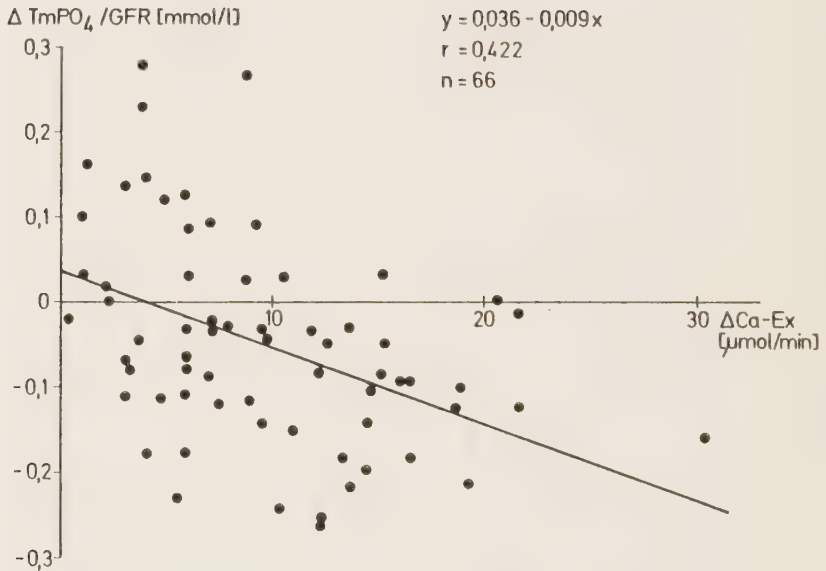


Abb. 31: Gegenüberstellung der Veränderungen der renalen Phosphatschwelle ($\Delta TmPO_4 / GFR$) und der Calciumexkretion unter der Wirkung von DA.

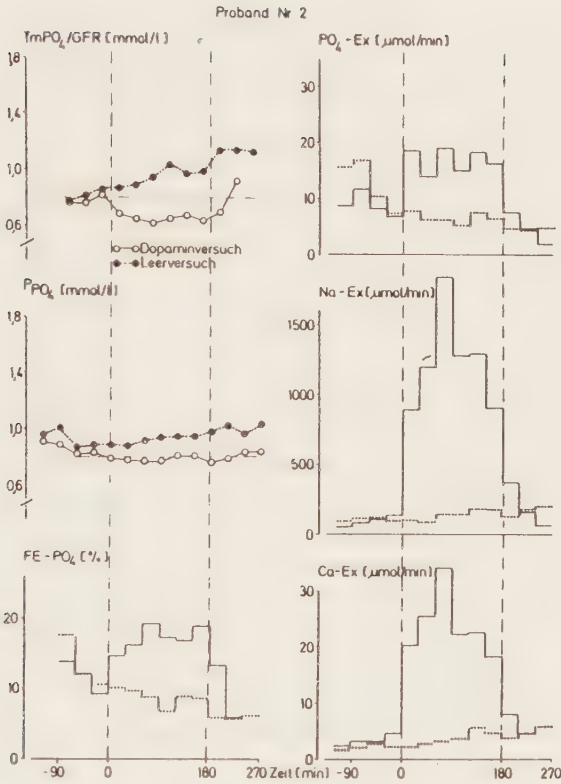


Abb. 32: Einzelverläufe ausgewählter Parameter des Probanden Nr. 2.

$TmPO_4/GFR$ als Beispiel eines Abfalls der renalen Phosphatschwelle unter der Wirkung von DA.

trollperiode der Leer- sowie der DA-Versuche einen qualitativ und quantitativ weitgehend gleichen Verlauf. Unmittelbar mit Beginn der DA-Infusion kam es, insbesondere auch im Vergleich mit den korrespondierenden Werten des Leerversuches, zu einem eindeutigen Abfall von TmPO_4/GFR auf etwa $0,6 \text{ mmol/l}$, der über die gesamte Phase der DA-Infusion unverändert fortbestand und nach Absetzen des Katecholamins rasch reversibel war. Bei Plasmaphosphatspiegeln an der unteren Grenze der Norm waren $\text{PO}_4\text{-Ex}$ und FE-PO_4 deutlich erhöht. Weiterhin zeigte dieser Proband die höchsten Extremwerte für Natrium und Calcium, wobei die höchsten Einzelwerte um 2000 respektive $35 \mu\text{mol/min}$ lagen. Man könnte diesen Probanden sozusagen als den klassischen Vertreter der von uns geforderten Definition von Phosphaturie ansehen, wobei die vermehrte renale Phosphatexkretion mit einer großen Natriurese und Calciurie verknüpft war. Ein anderes Beispiel der Absenkung von TmPO_4/GFR unter DA bringt Abb. 33, S. 175. Hier zeigte der Proband Nr. 8 einen langsamen und kontinuierlichen Abfall der renalen Phosphatschwelle, die am Ende der DA-Infusion bei etwa $0,7 \text{ mmol/l}$ lag. Der Plasmaphosphatspiegel nahm einen ähnlichen Verlauf, wohingegen $\text{PO}_4\text{-Ex}$ und FE-PO_4 insgesamt niedriger als im Leerversuch lagen und unter DA keine Zunahme gegenüber der Kontrollperiode zeigten. Hier war also im Gegensatz zu dem Probanden Nr. 2 eine Absenkung von TmPO_4/GFR mit einer Hypophosphataemie verknüpft, nicht aber mit einer Vermehrung der absoluten oder fraktionellen renalen Phosphatexkretion. Die Exkretionsraten für Natrium und Calcium unter DA lagen im Bereich der Medianwerte für das Gesamtkollektiv.

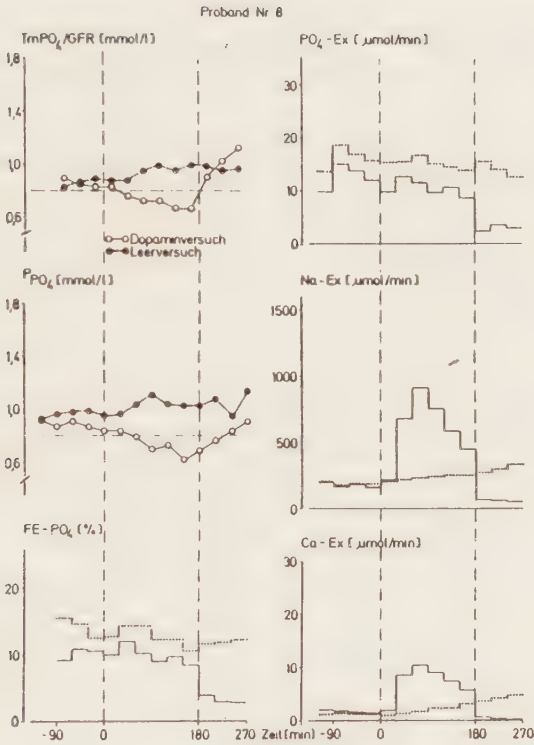


Abb. 33: Einzelverläufe ausgewählter Parameter des Probanden Nr. 8.

$TmPO_4/GFR$ als Beispiel eines Abfalls der renalen Phosphatschwelle unter der Wirkung von DA.

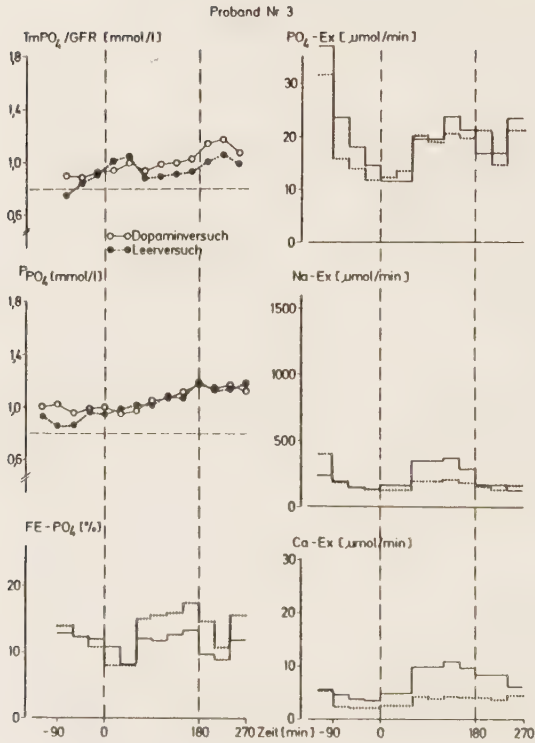


Abb. 34: Einzelverläufe ausgewählter Parameter des Probanden Nr. 3.

$TmPO_4/GFR$ als Beispiel eines Anstiegs der renalen Phosphatschwelle unter der Wirkung von DA.

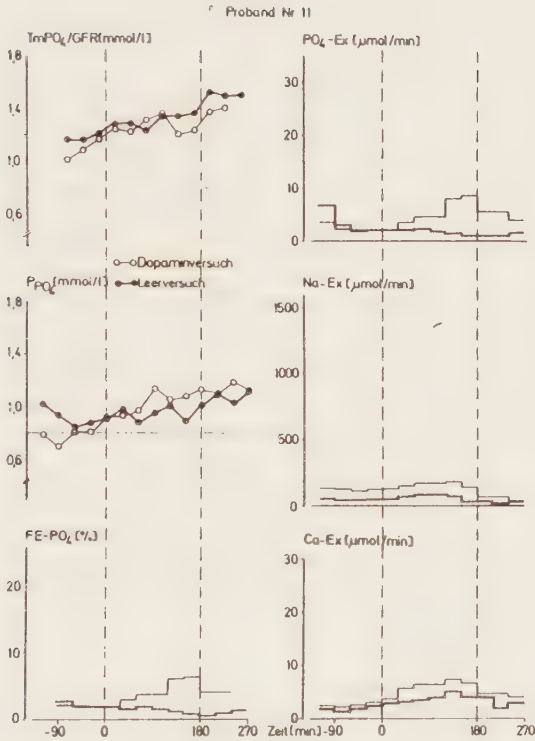


Abb. 35: Einzelverläufe ausgewählter Parameter des Probanden Nr. 11.

$TmPO_4/GFR$ als Beispiel eines Anstiegs der renalen Phosphatschwelle unter der Wirkung von DA.

Beispiele für einen Anstieg von TmPO_4/GFR unter DA sind anhand der Einzelverläufe der Probanden Nr. 3 und 11 in den Abbildungen 34, S. 176 und 35, S. 177 dargestellt. Der Proband Nr. 3 (Abb. 34) zeigte unter DA bei einem Ansteigen der renalen Phosphatschwelle auch einen leichten Anstieg des Plasmaphosphatspiegels. Gleichzeitig verlief die renale Phosphatexkretion im Leer- und im DA-Versuch praktisch gleich und im Sinne der oben beschriebenen circadianen Wellenbewegung, wobei allerdings die Werte zu Beginn beider Experimente mit 30 - 35 $\mu\text{mol}/\text{min}$ ungewöhnlich hoch lagen. FE-PO_4 lag während der DA-Infusion unter den korrespondierenden Werten der Leerversuche und die Natriurese unter DA war deutlich weniger ausgeprägt als im Durchschnitt aller untersuchten Probanden. Ansteigende Tendenz von TmPO_4/GFR und Plasmaphosphatspiegel unter DA zeigte auch der Proband Nr. 11 (Abb. 35). Bei ihm waren $\text{PO}_4\text{-Ex}$ und FE-PO_4 während des Leerversuches ganz ungewöhnlich niedrig, und die typische circadiane Rhythmik war nicht erkennbar. Dieser Proband zeigte bei niedrigen Kontrollwerten auch nur eine minimale Kontrollausscheidung von Natrium und Calcium unter DA.

Die Probanden Nr. 4 und Nr. 9 in Abb. 36, S. 179, bzw. Abb. 37, S. 180 zeigten unter der DA-Infusion maximale Abweichungen von TmPO_4/GFR gegenüber den Kontrollwerten um weniger als 0,1 mmol/l , was wir als Konstanz der renalen Phosphatschwelle auffassen. Beide Probanden hatten als Besonderheit gemeinsam, daß bei ihnen TmPO_4/GFR während der Leerversuche auf einem insgesamt deutlich höheren Niveau lag, als während der DA-Experimente. Folgerichtig waren bei beiden auch durchgehend die Werte für $\text{PO}_4\text{-Ex}$ und FE-PO_4 während der Leerversuche deutlich niedriger

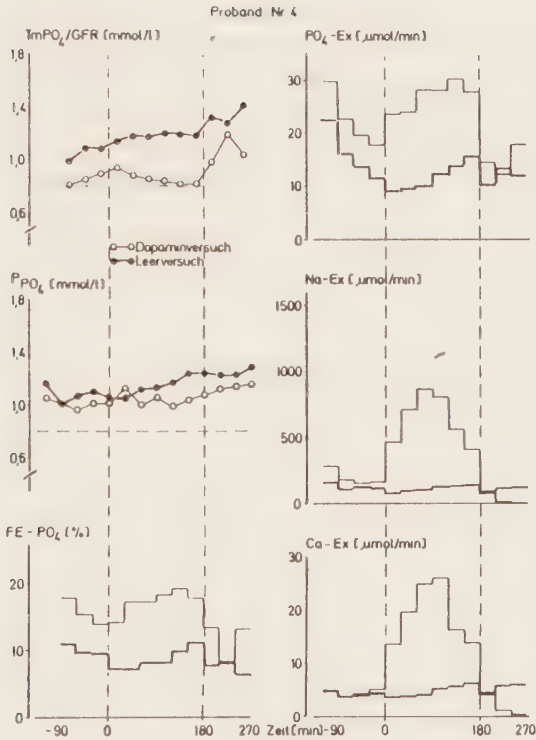


Abb. 36: Einzelverläufe ausgewählter Parameter des Probanden Nr. 4.

$TmPO_4/GFR$ als Beispiel einer Konstanz der renalen Phosphatschwelle unter der Wirkung von DA.

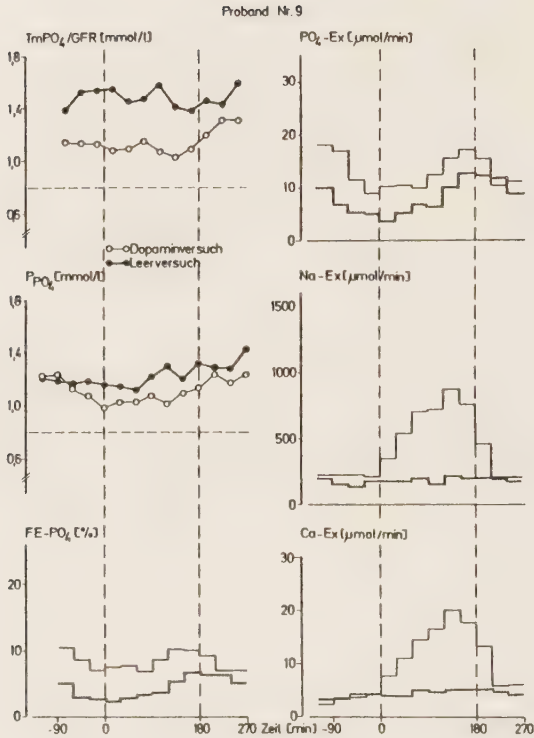


Abb. 37: Einzelverläufe ausgewählter Parameter des Probanden Nr. 9.
 $TmPO_4/GFR$ als Beispiel einer Konstanz der renalen Phosphatschwelle unter der Wirkung von DA.

als in den DA-Versuchen. Bezogen auf die Kontrollwerte vor Applikation des Katecholamins waren PO_4 -Ex und FE- PO_4 unter DA aber nur geringfügig erhöht. Bei beiden Probanden bewegte sich hingegen die Zunahme sowohl der Natriumexkretion als auch der Calciumexkretion unter DA im typischen Bereich um 700 bzw. 15 bis 20 $\mu\text{mol/min}$.

Wir haben somit einerseits demonstriert, daß der phosphaturische Effekt von 4 $\mu\text{g/kg} \times \text{min}$ DA bei gesunden Erwachsenen unter Berücksichtigung der zentralen Tendenz zwar sichtbar, quantitativ aber nicht sehr ausgeprägt ist und daß unter bestimmten Bedingungen sogar der gegenteilige Effekt, nämlich ein Anstieg von TmPO_4/GFR , beobachtet werden kann. Andererseits kann auf Grund der oben beschriebenen Untersuchungen von CUCHE et al wohl kaum noch ein Zweifel daran bestehen, daß bei isolierter Applikation von DA in eine Nierenarterie sozusagen als pharmakologischer Effekt von DA mit einer Hemmung der tubulären Rückresorption von Phosphat gerechnet werden darf. Es müssen demnach bei systemischer Anwendung des Katecholamins am intakten Organismus bestimmte Rahmenbedingungen existieren, die den pharmakologischen Effekt von DA auf den renalen Phosphattransport überdecken oder unter Umständen sogar in das Gegenteil, nämlich Antiphosphaturie, umwandeln können. Ebenso ist es theoretisch vorstellbar, daß sich unter der laufenden DA-Applikation andere Rahmenbedingungen, die per se ebenfalls phosphaturisch wirken, auf den pharmakologischen Effekt des Katecholamins aufaddieren. Unter den phosphaturischen Rahmenbedingungen kommen in erster Linie eine vermehrte PTH-Aktivität und eine Volumenexpansion mit konsekutiver Natriurese in Betracht. Letztere kann in unseren Experimenten wohl mit

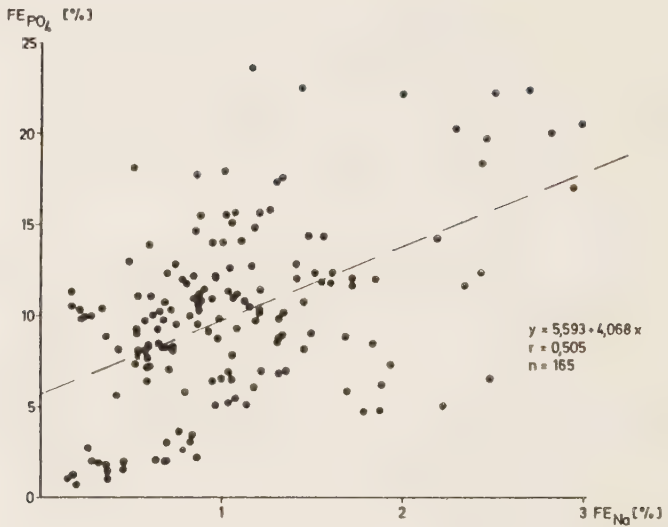


Abb. 38: Gegenüberstellung der fraktionellen Phosphatexkretion ($FE-PO_4$) und der fraktionellen Natriumexkretion ($FE-Na$) aller Clearanceperioden ohne DA-Wirkung.

Die lineare Beziehung wird durch die Regressionsgerade $y = 5,593 + 4,068x$ mit dem Korrelationskoeffizienten $r = 0,505$ beschrieben.

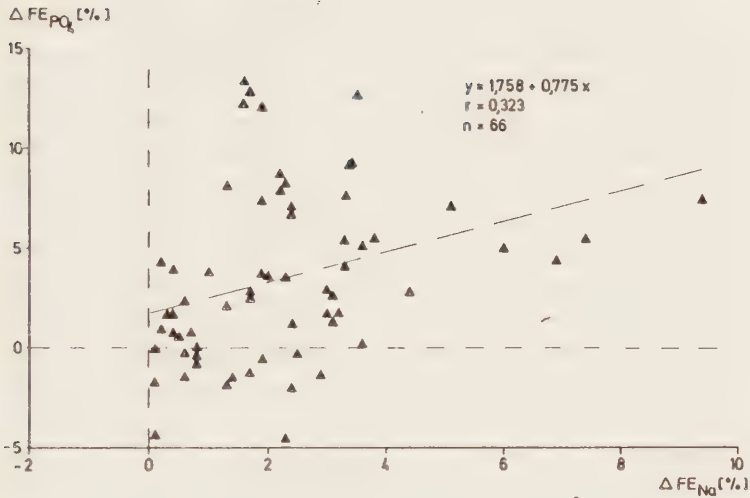


Abb. 39: Gegenüberstellung der prozentualen Veränderungen der fraktionellen Phosphatexkretion ($\Delta FE-PO_4$) und der fraktionellen Natriumexkretion ($\Delta FE-Na$) während der insgesamt 66 Clearanceperioden unter DA-Wirkung.

Die lineare Beziehung wird durch die Regressionsgerade $y = 1,758 + 0,775x$ mit dem Korrelationskoeffizienten $r = 0,323$ beschrieben.

Sicherheit ausgeschlossen werden, da es, wie wir unter 4.5. gezeigt haben, unter DA gegenüber den Leerversuchen zu einer signifikanten Abnahme des Plasmavolumens und zu einem mittleren kumulierten Natriumverlust von 60 mmol gekommen war. Weiterhin scheint eindeutig gesichert zu sein, daß andere Maßnahmen, die zur Natriurese führen können, wie z.B. die Anwendung von Diuretika oder Vasodilantien wie Isoproterenol, Acetylcholin, Bradykinin oder Prostaglandin E_1 , nicht zwingend auch zur Phosphaturie führen müssen (46). In Abb. 38, S. 182 wurden alle korrespondierenden Werte für FE-Na und FE- PO_4 der Clearanceperioden ohne DA (Leerversuche und Kontrollperioden vor DA) einander gegenübergestellt. Analog zur Analyse der renalen Calciumexkretion unter 4.8. wurde in Abb. 39, S. 183 die Beziehung zwischen den prozentualen Veränderungen von FE-Na und FE- PO_4 in den insgesamt 66 Clearanceperioden unter DA geprüft. Es wird deutlich, daß unter DA keine Abhängigkeit dieser beiden Parameter von einander besteht, d.h., daß bei Zuständen von Natriurese, die nicht durch Volumenexpansion verursacht sind, keine gleichsinnigen Veränderungen des tubulären Transportes von Natrium und Phosphat zu erwarten sind.

Über einen möglichen phosphaturischen Effekt durch erhöhte PTH-Spiegel, bei gleichzeitiger Applikation von DA, kann auf Grund der von uns erhobenen Befunde nur spekuliert werden, da PTH-Spiegel in unseren Versuchen nicht bestimmt wurden. Wie unter 4.6. ausgeführt, lag die Vermutung nahe, daß die durch DA ausgelöste Calciurie zum Verlust von Calcium im EZR und zur konsekutiven PTH-Erhöhung geführt hatte, die ihrerseits eine Absenkung der

renalen Phosphatschwelle hätte bewirken können. Wir hatten jedoch in Abb. 12, S.82 dargestellt, daß die Bestimmung des ionisierten Calciums im Vollblut mittels der ionenselektiven Elektrode, die eine hervorragende Meßgenauigkeit und Reproduzierbarkeit aufweist, zu keinem Meßzeitpunkt unter DA einen Abfall ergab, geschweige denn eine ionisierte Hypocalcaemie. Dies bedeutet, daß in unseren Untersuchungen unter DA eine Stimulation von PTH durch eine Abnahme des ionisierten Calciums nicht angenommen werden kann. Unter diesem Aspekt ist auch die Aussage der Abb. 31, S. 172 zu verstehen, daß keine statistisch eindeutige Beziehung zwischen Veränderungen der renalen Phosphatschwelle und dem Ausmaß der renalen Calciumexkretion bestand. Wie oben bereits ausgeführt, wurde von mehreren Untersuchern eine Stimulation von PTH durch erhöhte Katecholaminspiegel, speziell auch durch DA, vermutet, von anderen allerdings auch bestritten (21). Wir möchten hier nochmals darauf hinweisen, daß in Fällen von eindeutiger Phosphaturie unter DA die Annahme einer vermehrten PTH-Stimulation als Wirkmechanismus entbehrlich ist, da ja der spezifische pharmakologische Effekt des Katecholamins selbst als eindeutig phosphaturisch anzusehen ist.

Bei der Diskussion möglicher Rahmenbedingungen, die unter der Applikation von DA als Nettoeffekt zur Antiphosphaturie führen (siehe Abb. 34 und Abb. 35), müssen ein vorbestehender Phosphatmangel, die Abnahme des Plasmavolumens unter DA sowie mögliche Effekte einer vermehrten Freisetzung von Insulin und Wachstumshormon in Betracht gezogen werden. Ein vorbestehender Phosphatmangel, z.B. durch phosphatar-

Ernährung, Mangelernährung oder Malabsorption, führt zu einer extremen Antiphosphaturie, die offensichtlich durch einen vermehrten tubulären Phosphattransport an der BSM bewerkstelligt wird. Somit kann bei Phosphatdepletion über lange Zeit Normophosphataemie aufrechterhalten werden, und TmPO_4/GFR ist hoch (93). Die Befunde des Probanden Nr. 11 in Abb. 35, S. 177 mit ansteigendem TmPO_4/GFR unter DA könnten allenfalls in diesem Sinne interpretiert werden. Dieser Proband zeigte in beiden Experimenten ungewöhnlich niedrige Ausscheidungen von Phosphat, Natrium und Calcium. Allerdings wurden anamnestisch keine auffälligen Eßgewohnheiten berichtet, und der Proband zeigte keinerlei Anhalt für Mangelernährung oder Malabsorption. Auch die Befunde des Probanden Nr. 3, der unter DA ebenfalls mit einem Anstieg von TmPO_4/GFR reagierte, sprechen ganz eindeutig gegen einen vorbestehenden Phosphatmangel als entscheidenden Faktor für diese Reaktion der Niere. Bei ihm wurde in der Vor- und Kontrollphase beider Experimente sogar eine ganz ungewöhnlich hohe Phosphatexkretion beobachtet, und diese blieb im weiteren Verlauf beider Experimente auf einem hohen Niveau. Daß eine Verkleinerung des EZV zur Antiphosphaturie führen kann, wird häufig vermutet, scheint jedoch nur im Zusammenhang mit der Anwendung von Diuretika ohne Ersatz der renalen Verluste von Wasser und Natrium experimentell gesichert zu sein. Akute Verkleinerungen des EZR dürften allerdings ohne die Anwendung von Diuretika oder Aderlässe methodisch auch nur schwer durchzuführen sein. Insgesamt erscheint es uns als eher unwahrscheinlich, daß die Abnahme des Plasmavolumens unter DA in der Größenordnung von etwa 10% bei einigen unserer Probanden zur Antiphosphaturie geführt hat, obwohl wir dies natürlich nicht mit Sicherheit ausschließen können.

Wie wir unter 4.9.2. dargelegt haben, gehen erhöhte Insulinspiegel mit Antiphosphaturie einher. Wir hatten in Abb. 8, S. 59 gezeigt, daß es unter DA im Vergleich zu den Leerversuchen zu einer statistisch sicheren, wenn auch quantitativ nicht sehr ausgeprägten, Zunahme der Blutzuckerspiegel gekommen war. Will man dies als beta-Effekt von DA interpretieren, so erscheint eine Zunahme der Insulinspiegel als durchaus denkbar. So fanden auch LEBLANC et al (99) eine Zunahme der Insulinspiegel unter DA. Es wäre somit durchaus denkbar, daß unter bestimmten Bedingungen eine Zunahme des Insulinspiegels unter DA zu einer Antiphosphaturie führt. Insulinspiegel wurden allerdings in unseren Untersuchungen nicht gemessen. Ebenso wie für Insulin scheint auch der antiphosphaturische Effekt von Wachstumshormon (STH) ausreichend gesichert zu sein (33, 69, 140). BANSAL et al (9) fanden bei gesunden Probanden unter der Infusion von $4 \mu\text{g/kg} \times \text{min}$ DA innerhalb von 60 Minuten eine Zunahme von STH um den Faktor 10, allerdings auch einen raschen Abfall in den Normbereich innerhalb der nächsten 90 Minuten. Wie erwähnt, bedarf der antiphosphaturische Effekt von STH offenbar einer Anlaufzeit von einigen Stunden. Somit ist es zwar denkbar, keineswegs aber sicher, daß in unseren Experimenten auch erhöhte STH-Spiegel unter bestimmten Bedingungen einer Antiphosphaturie unter DA Vorschub geleistet haben.

Abschließend kommen wir zu dem Ergebnis, daß unter den beschriebenen Versuchsbedingungen die Applikation einer typischen Nierendosis von DA als zentrale Tendenz zwar zu einer milden Phosphaturie führt, daß diese aber im Einzelfall keineswegs sicher vorausgesagt werden kann und daß un-

ter bestimmten Rahmenbedingungen, wie z.B. vorbestehen-
der Phosphatmangel, Volumenkontraktion oder Stimulation
von Insulin und/oder STH sogar eine Antiphosphaturie un-
ter DA resultieren kann. Für den Kliniker bedeutet dies,
daß durch die Applikation von DA, insbesondere bei vor-
bestehender Hypophosphataemie oder bei Phosphatdepletion,
ein nennenswerter Phosphatverlust oder gar eine profunde
Hypophosphataemie mit ihren Konsequenzen auf die ver-
schiedensten Vitalfunktionen nicht befürchtet werden
muß. Ebenso bedeutet dies für die von uns eingangs for-
mulierte Fragestellung, daß DA als entscheidendes Agens
für die Absenkung von ImPO_4/GFR nach schwerem Trauma
(oder auch nach großen operativen Eingriffen) nicht in
Betracht gezogen werden kann, wiewohl eindeutige Dosis-
Wirkungsbeziehungen zwischen DA und Phosphaturie, ins-
besondere über lange Zeiträume, bisher nicht festgelegt
worden sind. Es muß weiterhin nach anderen Mechanismen
der Absenkung von ImPO_4/GFR nach schwerem Trauma Aus-
schau gehalten werden.

5. Zusammenfassung

Basierend auf den Ergebnissen vorangegangener Studien in unserem Labor, in denen zum einen eine passagere Hypophosphataemie in den ersten Tagen nach schwerem Trauma, zum anderen als entsprechende pathogenetische Ursache die Absenkung der renalen Phosphatschwelle (TmPO_4/GFR) festgestellt worden war, stellten wir uns in der vorliegenden Studie die Aufgabe, die renalen Effekte von exogen in einer "typischen Nierendosis" von ca. $4 \mu\text{g/kg} \times \text{min}$ zugeführtem DA zu untersuchen, unter der hypothetischen Annahme, daß im Rahmen der allgemeinen hormonalen Umstellung nach Trauma auch endogenes DA in der Niere vermehrt wirksam werden könnte. Unser besonderes Augenmerk galt dabei der renalen Behandlung von Phosphat und ganz speziell der Frage, ob aus der Katecholaminzufuhr eine nennenswerte Absenkung der renalen Phosphatschwelle resultiert, was möglicherweise einen wichtigen Beitrag zur kausalen Aufklärung oben erwähnter Hypophosphataemie nach Trauma bedeutet hätte. Wir nahmen schließlich auch Stellung zu der Frage, ob DA phosphaturisch wirkt. Daneben diskutierten wir ausführlich den Einfluß von DA auf die Modifizierung des Plasmacalciums und auf die renale Calciumexkretion. Wir erörterten die Wirkung des Katecholamins auf den Harnfluß sowie die Bilanz und Tonizität des Körperwassers und stellten eine milde Abnahme des Plasmavolumens und der intravasalen Proteinmenge fest.

Der Befunderhebung lagen die Werte von 11 männlichen gesunden Probanden zugrunde, die sich dem Versuchsablauf mit einer Vor- und Kontrollphase, der sogenannten DA-

Phase und einer anschließenden Nachphase, jeweils zweimal unterzogen, wobei nur einmal während der sogenannten DA-Phase das Katecholamin in einer Dosierung von $4 \mu\text{kg} \times \text{min}$ tatsächlich appliziert wurde. Dadurch, daß somit jeder Proband mit einem "Leerversuch" als eigene Kontrolle seines DA-Versuches auftrat, war es möglich, den tatsächlichen Nettoeffekt des Katecholamins von eventuellen circadianen Rhythmen zu differenzieren. Im methodischen Teil erklären wir zum besseren Verständnis kurz die Technik der Plasmavolumenbestimmung mit Evans-Blue sowie das Phosphatschwellen- oder TmPO_4/GFR -Konzept nach BIJVOET.

Unter dem Einfluß von DA war in unseren Versuchen das Harnzeitvolumen deutlich gesteigert, woraus eine Abnahme der kumulierten Wasserbilanz resultierte. Dieser Effekt ist klinisch an und für sich absolut geläufig, weniger jedoch die Wirkung von DA auf eine laufende Wasserdiurese bei nierengesunden Probanden, wie es in unseren Versuchen der Fall war. Wir können hierbei das Harnzeitvolumen modellhaft als Kombination von osmolarer Clearance (C_{osmol}) und Wasserclearance ($C_{\text{H}_2\text{O}}$) auffassen, d.h. aus einem Volumen, in dem die osmotisch aktiven Teilchen im Urin in gleicher Konzentration wie im Plasma vorliegen (C_{osmol}) und einem zweiten Volumen von "osmotisch freiem Wasser" ($C_{\text{H}_2\text{O}}$). Die Wasserclearance war in der sogenannten DA-Phase sowohl der Leer- als auch der DA-Versuche im Sinne einer "inneren Wasserbilanz" quantitativ nahezu gleich, während osmolare Exkretion und osmolare Clearance beider Versuche signifikant differierten. Wir interpretieren somit die Zunahme des Harnzeitvolumens unter DA in unseren

Experimenten dahingehend, daß einer unverändert fortbestehenden Wasserdiurese eine durch Natrium bedingte Osmodiurese gleichsam aufgelagert wurde. Die hervorragende Osmoregulation, auch unter DA-Zufuhr, war erkennbar an der nahezu konstanten Plasmaosmolarität, wobei von entscheidender Bedeutung war, daß in den DA-Versuchen analog zur tendenziellen Negativierung der kumulierten Wasserbilanz auch die "osmotische Bilanz" auf Grund der enormen Natriurese deutlich negativer war als in den Leerversuchen.

Die paradoxe Situation einer Plasmahypoosmolarität bei gleichzeitig steigender Urinosmolarität nach dem Absetzen des Katecholamins erklärten wir folgendermaßen: Als Effekt einer nichtosmotischen Stimulierung der ADH-Sekretion, wie sie beispielsweise die aufgetretene milde Hypovolaemie darstellte, steigt die Urinosmolarität deutlich an. Die negative kumulierte Wasserbilanz konnte bei unveränderter Wasserzufuhr und stark gedrosseltem Harnfluß rasch ausgeglichen werden, während die osmotische Bilanz in der 90-minütigen Nachphase trotz Minimierung der osmolaren Exkretion nicht entscheidend korrigiert werden konnte. Die daraus resultierende Dilution des Körperwassers bedingte die Abnahme der Plasmaosmolarität. Die Auflösung der ebenfalls paradox erscheinenden Situation einer nahezu unveränderten Wasserclearance bei gleichzeitig deutlich erhöhter Urinosmolarität unter DA wird von uns rechnerisch anhand eines Beispielles dargelegt. Der Anstieg des Medians der Urinosmolarität unter DA von etwa 70 auf maximal etwa 140 mosm/l muß unseres Erachtens nicht zwingend mit einer gesteigerten ADH-Aktivität erklärt

werden, obwohl in einzelnen Fällen unter DA-Applikation zweifellos eine temporäre Steigerung der ADH-Sekretion erfolgte. Aus der Gegenüberstellung der Einzelverläufe zweier Probanden wird deutlich, daß das Verhalten der Harnkonzentrierung bei vorbestehender Wasserdiurese unter DA-Einfluß insgesamt nicht einheitlich war. Wir diskutierten wesentliche Literaturstellen hinsichtlich des Katecholamineinflusses auf die ADH-Sekretion und kamen zu dem Ergebnis, daß unter unseren Versuchsbedingungen der beobachtete variable Effekt von DA auf die Harnkonzentrierung am ehesten einer unterschiedlichen Wirkung des Katecholamins auf die Makrohaemodynamik zuzuschreiben war, wobei die ADH-Sekretion entsprechend der jeweiligen Betonung der alpha- bzw. beta-Effekte reguliert wurde.

Wir beobachteten in unseren Versuchen unter DA bei ausnahmslos allen Probanden eine, wenn auch quantitativ sehr unterschiedliche, Zunahme der Natriumexkretion gegenüber den Leerversuchen von im Mittel 120 auf ca. 720 $\mu\text{mol/min}$, was in etwa dem 5 1/2-fachen des Ausgangswertes entsprach. Gleichzeitig fand eine Erhöhung der GFR um im Mittel 15 - 20% statt. Unsere Befunde stehen mit den vergleichbaren Werten in der Literatur in guter Übereinstimmung. Wir diskutierten mögliche Mechanismen des natriuretischen Effektes von DA, die noch keineswegs völlig geklärt sind. Unsere Befunde erlaubten es allerdings nicht, im Detail in die Diskussion einzugreifen.

Nach der dreistündigen Applikation von 4 $\mu\text{g/kg} \times \text{min}$ DA in unseren Experimenten war es zu einer signifikanten Ab-

nahme des Plasmavolumens um rund 470 ml bzw. 10% vom Ausgangswert sowie zu einer Abnahme der intravasalen Proteine um etwa 7% gekommen. Die gleichzeitige Mehrausscheidung von Natrium auf Grund der renalen Effekte von DA gegenüber dem vergleichbaren Zeitraum der Leerversuche entsprächen mit ca. 60 mmol etwa 400 ml respektive 3% der Extrazellulärflüssigkeit. Sie reicht demnach als Erklärung für die Abnahme des Plasmavolumens um ca. 10% nicht aus. Ein wesentlicher Faktor für die Aufrechterhaltung der Homöostase des Plasmavolumens ist der kapilläre hydrostatische Druck, der das Ausmaß der kapillären Filtration beeinflusst. Es erscheint als naheliegend, daß angesichts der vielfältigen Effekte von DA auf Mikro- und Makrohaemodynamik aus einer entsprechenden Beeinflussung des kapillären Druckes und der kapillären Filtration von Wasser und Proteinen Veränderungen von Plasmavolumen und intravasaler Proteinmenge resultieren. Allerdings erlauben es unsere Daten wiederum nicht, diesbezüglich eindeutig Stellung zu nehmen. Obwohl die von uns demonstrierte Abnahme des Plasmavolumens unter DA zweifellos von klinischer Relevanz ist, erscheint es gegenwärtig als keineswegs gesichert, ob eine DA-Applikation bei Schock und Hypervolaemie ein primär bereits reduziertes Plasmavolumen noch weiter unter einen gewissen Grenzwert bei ca. 80 - 85% des Normalwerts verringern. Zu dieser Frage sind weitere einschlägige Studien erforderlich.

Während die natriuretische Wirkung von DA sowie die enge Verknüpfung der tubulären Resorption von Natrium und Calcium ausreichend gut dokumentiert sind, findet man Studien über den Effekt von DA auf die renale Calciumexkretion

tion bisher äußerst selten. Sowohl im Leerversuch als auch unter der Wirkung von DA lag die ionisierte Fraktion von Calcium im Vollblut der von uns untersuchten Probanden absolut im Normbereich, bei insgesamt minimal steigender Tendenz. Konzentrationsunterschiede des Gesamtcalciums im Plasma waren dagegen häufig nicht befriedigend zu erklären, dürften aber wenigstens teilweise auf die unterschiedlichen Plasmaproteinkonzentrationen zurückzuführen sein. Wir erläutern kurz die Existenz eines natriumabhängigen bzw. natriumunabhängigen tubulären Transports von Calcium und die Bedingungen für Calciurie bzw. Anticalciurie. Die in unseren Versuchen unter der Wirkung von DA eindeutige Calciurie lag relativ in der gleichen Größenordnung wie die Natriurese. Trotz enormer individueller Unterschiede der einzelnen Probanden hinsichtlich der renalen Natrium- und Calciumexkretion unter DA konnten wir rechnerisch und graphisch eine sehr enge Beziehung der Beeinflussung beider Parameter unter DA darstellen ($r = 0,90$). In vergleichbaren Untersuchungen in der Literatur mit ähnlich guten Beziehungen wird in aller Regel nicht die Exkretion, sondern die Clearance beider Substanzen verwendet, wobei das Verhältnis von C_{Ca}/C_{Na} bei einer Hemmung des natriumabhängigen Mechanismus der tubulären Rückresorption mit ausgeprägten Schwankungen um 1 liegt, während das Verhältnis bei Hemmung des natriumunabhängigen tubulären Calciumtransportes wesentlich höhere Werte annimmt. Wir errechneten aus unseren Werten ein Verhältnis von Calciumclearance zur Natriumclearance unter DA von 1,7. Die Gegenüberstellung der Absolutwerte von Natrium- und Calciumexkretion unserer Probanden während der gesamten Leerversuche und in der Kontrollphase vor DA ergab eine wesentlich schlechtere Beziehung von

$r = 0,580$, was umgerechnet einem Verhältnis der Calcium-clearance zur Natriumclearance von 1,4 entspricht.

Wir erklären uns die gravierenden Unterschiede im Verhältnis von renaler Natrium- und Calciumexkretion mit und ohne DA-Zufuhr dergestalt, daß dieses Verhältnis unter den gegebenen Basisbedingungen vor der Applikation des Katecholamins durch verschiedene Faktoren moduliert werden kann, wie z.B. diätetische Vorgeschichte, Extrazellulärvolumen und Basisaktivität von PTH. Bei Zuführung des Katecholamins in einer solchen, individuell eher variablen, Basissituation erfolgt dagegen eine relativ exakt definierte Zunahme der renalen Natrium- bzw. Calciumexkretion, bei einem von uns festgestellten Verhältnis C_{Ca}/C_{Na} von 1,7. Die Spekulation, daß DA neben dem natriumabhängigen möglicherweise auch den natriumunabhängigen transtubulären Calciumtransport hemmt, kann mit unseren Daten nicht ausreichend gestützt werden. Der Effekt von immerhin $4 \mu\text{g/kg} \times \text{min}$ DA auf Natriurese und Calciurie war relativ flüchtig mit einem in der Regel bereits nach 90 Minuten erreichten Maximum. Dies legt die Vermutung nahe, daß gegen die Veränderungen unter DA bereits nach kurzer Zeit hormonale Gegenregulationen anlaufen, wobei sowohl das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System als auch eine PTH-Stimulierung in Betracht kommen. Wir hypothesisieren, daß trotz erhöhter renaler Calciumverluste unter der Wirkung von DA durch eine sekundäre Stimulierung von PTH die Konstanz der extrazellulären Calciumkonzentration gewährleistet wurde. Wir diskutieren abschließend Literaturhinweise bezüglich einer direkten Stimulation der PTH-Sekretion an den Zellen der Nebenschilddrüse durch DA und andere beta-adrenerge Substanzen.

Im Gegensatz zu Natrium und Calcium war die renale Exkretion von Kalium unter DA gegenüber den Leerversuchen nicht eindeutig gesteigert. Interessanterweise fand sich jedoch ein zunehmender Abfall des Plasmakaliumspiegels unter der Wirkung des Katecholamins, der unseres Wissens bisher nicht beschrieben wurde und den wir im Sinne einer extrarenalen Kaliumdeposition unter der Wirkung einer beta-adrenerg wirkenden Substanz interpretierten.

Nach ausgiebiger Würdigung der theoretischen Grundlagen zur renalen Behandlung und zur Homöostase von Phosphat kamen wir durch die Analyse von Einzelverläufen zu dem Ergebnis, daß die Applikation von $4 \mu\text{g/kg} \times \text{min}$ DA beim wachen Freiwilligen sozusagen als "zentrale Tendenz" zwar zu einer geringfügigen Absenkung von TmPO_4/GFR mit konsekutiver Zunahme von $\text{PO}_4\text{-Ex}$ bzw. FE-PO_4 führte, daß in Einzelfällen die Zufuhr des Katecholamins jedoch auch mit Antiphosphaturie vergesellschaftet war. Wir legten dar, daß auf Grund einschlägiger Ergebnisse in der Literatur kaum ein Zweifel daran bestehen kann, daß DA als lokalen pharmakologischen Effekt an der Niere u.a. Phosphaturie auslöst, daß jedoch am intakten Organismus unter Umständen Rahmenbedingungen auftreten können, die diesen potentiellen phosphaturischen Effekt exogen zugeführten DA's überdecken können. Als solche möchten wir am ehesten Phosphatdepletion, ein niedriges Extrazellulärvolumen und erhöhte Aktivitäten von Insulin und STH ansehen.

Wenn auch über typische DA-Spiegel im Blut und in der Niere und deren zeitlichen Verlauf nach schwerem Trauma noch kein gesichertes Wissen vorliegt, so scheint es uns auf Grund der vorgelegten Studie nicht möglich DA als entschei-

dendes Agens für die Absenkung von TmPO_4/GFR nach Trauma und großen operativen Eingriffen zu vermuten.

8. Literaturverzeichnis

1. Abrahamsen AM, Storstein L, Westlie L, Storstein O (1975) Effects of dopamine on hemodynamics and renal function. Acta med scand 195: 365
2. Adam WR, Danks JA, Goland G (1980) Aldosterone and dopamine receptors in the kidney: Sites for pharmacologic manipulation of renal function. Kidney Int 18: 623
3. Anderson J, Foster JB (1959) The effect of cortisone on urinary phosphate excretion in man. Clin Sci 18: 437
4. Ball SG, Lee MR (1977) Increased urinary dopamine in salt-loaded rats. Clin Sci Mol Med 52: 20
5. Ball SG, Lee MR (1977) The effect of carbidopa administration on urinary sodium excretion in man: Is dopamine an intrarenal natriuretic hormone? Br J Clin Pharmacol 4: 115
6. Ball SG, Oates NS, Lee MR (1978) Urinary dopamine in man and rat: effects of inorganic salts on dopamine excretion. Clin Sci Mol Med 55: 167
7. Ball SG, Tree M, Morton JJ, Inglis GC, Fraser R (1981) Circulating dopamine: its effect on the plasma concentrations of catecholamines, renin, angiotensin, aldosterone and vasopressin in the conscious dog. Clin Sci 61: 417

8. Bank N, Malnic G (1980) Effect of urinary alkalini-
zation on renal phosphate reabsorption. In: Massry SG,
Fleisch H (eds.) Renal handling of phosphate. Plenum
Medical Book Company, New York - London.
9. Bansal S, Lee LA, Woolf PD (1981) Dopaminergic regu-
lation of growth hormone (GH) secretion in normal man:
Correlation of L-Dopa and dopamine levels with the GH
response. J Clin Endocrinol Metab 53: 301
10. Bansal S, Woolf PD, Fischer JA, Caro JF (1982) Dopa-
mine does not affect parathyroid function in man.
J Clin Endocrinol Metab 54: 651
11. Bello-Reuss E, Higashi Y, Kaneda Y (1982) Dopamine
decreases fluid reabsorption in straight portions
of rabbit proximal tubule. Am J Physiol 242: F 634
12. Bennett ED, Tighe D, Wegg W (1982) Abolition, by dopa-
mine blockade, of the natriuretic response produced
by lower-body positive pressure. Clin Sci 63: 361
13. Beregovich J, Bianchi C, Rubler S, Lomnitz E, Cagin N,
Levitt B (1974) Dose-related hemodynamic and renal
effects of dopamine in congestive heart failure. Am
Heart J 87: 550
14. Berl T, Harbottle JA, Schrier RW (1974) Effect of
alpha- and beta-adrenergic stimulation on renal water
excretion in man. Kidney Int 6: 247

15. Berl T, Cadnapaphornchai P, Harbottle JA, Schrier RW (1974) Mechanism of suppression of vasopressin during alpha-adrenergic stimulation with norepinephrine. J Clin Invest 53: 219
16. Berl T, Cadnapaphornchai P, Harbottle JA, Schrier RW (1974) Mechanism of stimulation of vasopressin release during beta-adrenergic stimulation with isoproterenol. J Clin Invest 53: 857
17. Betz J (1982) Zur Frage der Hypophosphataemie nach schwerem Trauma - zeitliches Auftreten und mögliche Ursachen unter besonderer Berücksichtigung des ionisierten Calciums. Dissertation, München.
18. Bichet DG, Groves BM, Schrier RW (1983) Mechanisms of improvement of water and sodium excretion by immersion in decompensated cirrhotic patients. Kidney Int 24: 788
19. Bijvoet OLM (1980) Indices for the measurement of the renal handling of phosphate. In: Massry SG, Fleisch H (eds.) Renal handling of phosphate. Plenum Medical Book Company, New York - London.
20. Bjornsson TD (1979) Use of serum creatinine concentrations to determine renal function. Clin Pharmacokin 4: 200
21. Blum JW, Kunz P, Fischer JA, Binswanger U, Lichtensteiger W, DaPrada M (1980) Parathyroid hormone response to dopamine in cattle. Am J Physiol 239: E 255

22. Body JJ, Cryer PE, Offord KP, Heath H (1983) Epinephrine is a hypophosphatemic hormone in man. (Physiological effects of circulating epinephrine on plasma calcium, magnesium, phosphorus, parathyroid hormone, and calcitonin.) *J Clin Invest* 71:572
- 22a. Bonjour JG, Fleisch H (1980) Tubular adaptation to the supply and requirement of phosphate. In: Massry SG, Fleisch H (eds.) *Renal handling of phosphate*. Plenum Medical Book Company, New York - London.
23. Brautbar N, Carpenter C, Baczynski R, Kohan R, Massry SG (1983) Impaired energy metabolism in skeletal muscle during phosphate depletion. *Kidney Int* 24: 53
24. Brenner BM, Berliner RW (1969) Relationship between extracellular volume and fluid reabsorption by the rat nephron. *Am J Physiol* 217: 6
25. Brenner BM, Deen WM, Robertson CR (1976) Glomerular filtration. In: Brenner BM, Rector FC (eds) *The Kidney*, Vol I, WB Saunders Company, Philadelphia - London - Toronto.
26. Brown EM, Hurwitz S, Aurbach GD (1977) Beta-adrenergic stimulation of cyclic AMP content and parathyroid hormone release from isolated bovine parathyroid cells. *Endocrinology* 100: 1696
27. Butz A (1982) Das Verhalten des Plasmavolumens nach schwerem Trauma und seine Beziehung zur Kreatinin-Clearance. Dissertation, München.

28. Cadnapaphornchai P, Taher SM, Mc Donald FD (1977) Mechanism of dopamine-induced diuresis in the dog. Am J Physiol 232: F 524
29. Campbell DJ, Meudelsohn FAO, Adam WR, Funder JW (1981) Is aldosterone secretion under dopaminergic control? Circ Res 49: 1217
30. Chernow B, Rainey TG, Lake CR (1982) Endogenous and exogenous catecholamines in critical care medicine. Crit Care Med 10: 409
31. Cockcroft DW, Gault MH (1976) Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. Nephron 16: 31
32. Convertino VA, Brock PJ, Keil LC, Bernauer EM, Greenleaf JE (1980) Exercise training-induced hypervolemia: role of plasma albumin, renin, and vasopressin. J Appl Physiol 48: 665
33. Corvilain J, Abramow M (1962) Some effects of human growth hormone on renal hemodynamics and on tubular phosphate transport in man. J Clin Invest 41: 1230
34. Costanzo LS, Weiner JM (1976) Relationship between clearances of Ca and Na: effect of distal diuretics and PTH. Am J Physiol 230: 1
35. Craddock PR, Yawata Y, Van Santen L, Gilberstadt S, Silvis S, Jacob HS (1974) Acquired phagocyte dysfunction. N Engl J Med 290: 1403

36. Cucho JL, Marchand GR, Greger RF, Lang FC, Knox FG (1976) Phosphaturic effect of dopamine in dogs. Possible role of intrarenally produced dopamine in phosphate regulation. *J Clin Invest* 58: 71
37. Cucho JL, Selz F, Ruget G, Jondeau G, Guedon J (1983) Is dopamine a physiological natriuretic hormone in the dog? *Clin Sci* 65: 479
38. Davis BB, Walter MJ, Murdaugh HV (1968) The mechanism of the increase in sodium excretion following dopamine infusion. *Proc Soc Exp Biol Med* 128: 210
39. De Fronzo RA, Cooke CR, Andres R, Faloona GR, Davis PJ (1975) The effect of insulin on renal handling of sodium, potassium, calcium, and phosphate in man. *J Clin Invest* 55: 845
40. De Fronzo RA, Bia M, Birkhead G (1981) Epinephrine and potassium homeostasis. *Kidney Int* 20: 83
41. Dinerstein RJ, Vannice J, Henderson RC, Roth LJ, Goldberg LJ, Hoffmann PC (1979) Histofluorescence techniques provide evidence for dopamine-containing neuronal elements in canine kidney. *Science* 205:497
42. Doolan PD, Alpen EL, Theil GB (1962) A clinical appraisal of the plasma concentrations and endogenous clearance of creatinine. *Am J Med* 32: 65
43. Dossetor JB, Gorman HM, Beck JC (1963) The diurnal rhythm of urinary electrolyte excretion. *Metabolism* 12: 1083

44. Douss YP, Kempson SA (1982) Regulation of renal brush border membrane transport of phosphate. *Miner Electrolyte Metab* 7: 113
45. Duarte OG (1968) Effects of ethacrynic acid and furosemide on urinary calcium, phosphate and magnesium. *Metabolism* 17: 863
46. Ekman G, Suki WN, Martinez-Maldonado M (1970) Effect of diuretics on urinary excretion of phosphate, calcium, and magnesium in hypoparathyroidectomized dogs. *J Lab Clin Med* 76: 257
47. England PC, Duari M, Tweedle DEF, Jones RA, Gowland F (1979) Postoperative hyperphosphataemia. *Br J Surg* 66: 340
48. Fauchex B, Buu NT, Kuchel O (1977) Effects of saline and albumin on plasma and urinary catecholamines in dog. *Am J Physiol* 232: F 123
49. Fleck JA, Mai C, Gregor M (1979) Passagere Polyneuropathie mit Nervenverletzungscharakter durch Hypophosphatämie. *Nervenarzt* 50: 778
50. Finnerty FA, Buchholz JH, Guillaudeau RL (1958) The blood volumes and plasma protein during levarterenol-induced hypertension. *J Clin Invest* 37: 425
51. Forti W, Henschler T, Summel W (1980) Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie. 5. Auflage. Mannheim - Wien - Zürich.

52. Freiberg JM, Kinsella J, Sacktor B (1982)
Glucocorticoids increase the $\text{Na}^+ - \text{H}^+$ exchange and decrease the Na^+ gradient-dependent phosphate-uptake systems in renal brush border membrane vesicles. Proc Natl Acad Sci U.S.A. 79: 4932
53. Frick A, Durasin J, Neuweg M (1981) Phosphaturic response of hydrocortisone in the presence and the absence of parathyroid hormone. Pflügers Arch 392:99
54. Fuller TJ, Carter NW, Barcenas C, Knochel JP (1976) Reversible changes of the muscle cell in experimental phosphorus deficiency. J Clin Invest 57: 1019
55. Fuller TJ, Nichols WW, Brenner BJ, Peterson JC (1978) Reversible depression in myocardial performance in dogs with experimental phosphorus deficiency. J Clin Invest 62: 1194
56. Gaebler OH (1943) The relationship of extinction to wavelength in turbid sera and other suspensions. J Biol Chem 149: 251
57. Ganong WF (1979) Lehrbuch der Medizinischen Physiologie. Springer-Verlag, Berlin - Heidelberg - New York
58. Goldberg LJ, Mc Donald RH, Zimmerman AM (1963) Sodium diuresis produced by dopamine in patients with congestive heart failure. N Engl J Med 269:1080
59. Goldberg LJ (1972) Cardiovascular and renal actions of dopamine: Potential clinical applications. Pharmacol Rev 24: 1

60. Goldberg LJ (1974) Dopamine - clinical uses of an endogenous catecholamine. *N Engl J Med* 291: 707
61. Goldberg LJ, Volkman PH, Kohli JD (1978) A comparison of the vascular dopamine receptor with other dopamine receptors. *Ann Rev Pharmacol Toxicol* 18: 57
62. Goldberg LJ, Weder AB (1980) Connections between endogenous dopamine, dopamine receptors and sodium excretion: evidence and hypotheses. In: Shand DG, Turner P (eds.) *Recent Advances in Clinical Pharmacology*, New York - Churchill Livingstone, 149
63. Goldberg M, Agus ZS, Goldfarb S (1976) Renal handling of phosphate, calcium and magnesium. In: Brenner BM, Rector FC (eds.) *The Kidney*, Vol I. WB Saunders Company, Philadelphia - London - Toronto
64. Goldsmith RS, Siemsen AW, Mason AD, Forland M (1965) Primary role of plasma hydrocortisone concentration in the regulation of the normal forenoon pattern of urinary phosphate excretion. *J Clin Endocr* 25: 1649
65. Goodman R, Gilman A (1980) *The pharmacological basis of therapeutics*. New York
66. Goto F, Fujita T, Fuse Y (1979) Attenuation of the diuretic effect of dopamine by droperidol in man and dogs. *Br J Anaesth* 51: 107

67. Hagan RD, Diaz FJ, Horvath SM (1978) Plasma volume changes with movement to supine and standing positions. *J Appl Physiol* 45: 414
68. Hagan RD, Diaz FJ, Mc Murray RG, Horvath SM (1980) Plasma volume changes related to posture and exercise. *Proc Soc Exp Biol Med* 165: 155
69. Hammerman MR, Karl JE, Hruska KA (1980) Regulation of canine renal vesicle Pi transport by growth hormone and parathyroid hormone. *Biochim Biophys Acta* 603: 322
70. Hammerman MR, Cohn DE, Tamayo J, Martin KJ (1983) Effect of parathyroid hormone on Na^+ -dependent phosphate transport and cAMP-dependent ^{32}P phosphorylation in brush border vesicles from isolated perfused canine kidneys. *Arch Biochem Biophys* 227:91
71. Haramati A, Kuechle J, Knox FG (1983) Restoration of phosphaturia in phosphate-deprived rats in the presence of both parathyroid hormone and phosphate infusion. *Proc Soc Exp Biol Med* 172: 163
72. Hays RM, Levine SD (1976) Pathophysiology of water metabolism. In: Brenner BM, Rector FC (eds) *The Kidney*, WB Saunders, Philadelphia
73. Healy JK (1968) Clinical assessment of glomerular filtration rate by different forms of creatinine clearance and a modified urinary phenolsulphonphthalein excretion test. *Am J Med* 44: 348

74. Heldras H, Langaard Ø, Eide J, Kiil F (1982) Conditions for enhancement of renin release by isoproterenol, dopamine, and glucagon. *Am J Physiol* 242: F 267
75. Hoppe A, Metler M, Berndt TJ, Knox FG, Angielski S (1982) Effect of respiratory alkalosis on renal phosphate excretion. *Am J Physiol* 243: F 471
76. Hurley FJ (1975) Red cell and plasma volumes in normal adults. *N Nucl Med* 16: 46
77. Ingster S, Kass DA, Burnett JW, Nelson AS, Burrows BA, Sisson JR (1981) The effects of ACTH and cortisone on the renal tubular transport of uric acid, phosphorus, and electrolytes in patients with normal renal and adrenal function. *J Lab Clin Med* 38: 533
78. Insel PA, Snavely MD (1981) Catecholamines and the kidney: receptors and renal function. *Ann Rev Physiol* 43: 615
79. Jacob HS, Ansden T (1971) Acute hemolytic anemia with rigid red cells in hypophosphatemia. *N Engl J Med* 285: 1440
80. Jönberg JG, Bengtsson L, Ekstrand J, Wamberger B (1981) Intravascular infusion of norepinephrine: plasma catecholamine levels and pharmacokinetics. *Acta anaesth scand* 25: 328
81. Jørgensen PL, Løwe MS (1971) Evidence for urinary reabsorption by the collecting tubule. *Am J Physiol* 223: 898

82. Jamison RL, Oliver RE (1982) Disorders of urinary concentration and dilution. *Am J Med* 72: 308
83. Jamison RL (1983) A patient with polyuria and hyponatremia. *Kidney Int* 24: 256
84. Kaneda Y, Bello-Reuss E (1983) Effect of dopamine on phosphate reabsorption in isolated perfused rabbit proximal tubules. *Miner Electrolyte Metabol* 9: 147
85. Kebebian JW, Calne DB (1979) Multiple receptors for dopamine. *Nature* 277: 93
86. Kikuchi K, Miyama A, Nakao T, Takigami Y, Kondo A, Mito T, Ura N, Tsuzuki M, Jimura O (1982) Hemodynamic and natriuretic responses to intravenous infusion of dopamine in patients with essential hypertension. *Jpn Circul J* 46: 486
87. Kim JK, Linas SL, Schrier RW (1979) Catecholamines and sodium transport in the kidney. *Pharmacol Rev* 31: 169
88. Kleerekoper M, Bernstein RS, Rao DS, Frame B, Levin NW, Parfitt AM (1980) Parathyroid hormone, phosphate and the kidney. *Prog biochem Pharmacol* 17: 190
89. Klock JC, Williams HE, Mentzer WC (1974) Hemolytic anemia and somatic cell dysfunction in severe hypophosphatemia. *Arch Intern Med* 134: 360
90. Knochel JP, Barcenas C, Cotton JR, Fuller TJ, Haller R, Carter NW (1978) Hypophosphatemia and rhabdomyolysis. *J Clin Invest* 62: 1240

33. Lock G, Rickett L (1977) Plasma volume and intravascular protein masses in trained boys and fit young men. *J Appl Physiol* 43: 1085
34. Cogg U, Stadler T, Bjendaahl P (1983) Renal venous outflow and urinary excretion of norepinephrine, epinephrine, and dopamine during graded renal nerve stimulation. *Am J Physiol* 244: E 52
35. Kessler V, Ellis F, Boland S (1950) Phosmat-Depletion. *Klin Wochenschr* 28: 1
36. Gargya SC, Margis CK, Bowser EN, Henderson WJ, Friedman F, Williams JA (1975) Role of adrenergic stimuli in parathyroid hormone secretion in man. *J Clin Endocrinol Metab* 40: 473
37. Landis EM, Zappenhelmer JR (1963) Exchange of substances through the capillary walls. In: *Handbook of Physiology*. Am Physiol Soc, Washington D.C. Vol.II, Section 2, Circulation, Chapt. 29: 961
38. Tang Y (1981) Renal handling of calcium and phosphate. *Klin Wochenschr* 58: 445
39. Tan K, Seitzbach S, Goldberg M (1980) The effects of parathyroid hormone on renal phosphate handling. In: *Parathyroid Hormone & Bone*. J Renal handling of phosphate. Plenum Medical Book Company, New York - London
40. Tan K, Quasipalli J, Ebr R (1983) Effects of somatostatin on phosphate transport: evidence for the role of basal insulin. *Kidney Int* 24: 10

99. Leblanc H, Lachelin GCL, Abu-Fadil S, Yen SSC (1977)
The effect of dopamine infusion on insulin and glucagon secretion in man. *J Clin Endocrinol Metab* 44:196
100. Lee MR (1982) Dopamine and the kidney. *Clin Sci* 62:439
101. Lemann J, Adams ND, Gray RW (1979) Urinary calcium excretion in human beings. *N Engl J Med* 301: 535
102. Lennquist S, Lindell B, Nordström H, Sjöberg HE (1979)
Hypophosphataemia in severe burns. *Acta Chir Scand* 145: 1
103. Lichtman MA, Miller DR (1970) Erythrocyte glycolysis, 2,3-diphosphoglycerate and adenosine triphosphate concentration in uremic subjects: Relationship to extracellular phosphate concentration. *J Lab Clin Med* 76: 267
104. Lichtman MA, Miller DR, Cohen J, Waterhouse C (1971)
Reduced red cell glycolysis, 2,3-diphosphoglycerate and a denosine triphosphate concentration, and increased hemoglobin-oxygen affinity caused by hypophosphatemia. *Ann Intern Med* 74: 562
105. Lightman SL, Forsling M (1980) Evidence for dopamine as an inhibitor of vasopressin release in man. *Clin Endocrinol* 12: 39
106. Linderkamp O, Mader T. Butenandt O, Riegel KP (1977)
Plasma volume estimation in severely ill infants and children using a simplified Evans-Blue method. *Europ J Pediat* 125: 135

107. Donleim P, Rumpf KD (1978) Zum Verhalten des Serum-Phosphat-Spiegels in der postoperativen Phase. *Zbl. Chirurgie* 103: 336
108. Lühr HG, Finsterer U, Meier W, Kapser S, Schiffelholz S, Güntner-Tauschinsky U (1981) Veränderungen des Plasmavolumens während und nach Mittelohreingriffen. *Anaesthesist* 30: 476
109. Marino RJ, Romagnoli A, Keats AS (1975) Selective venoconstriction by dopamine in comparison with isoproterenol and phenylephrine. *Anesthesiology* 43: 570
110. Mark AL, Jizuka T, Wendling MG, Eckstein JW (1970) Responses of saphenous and mesenteric veins to administration of dopamine. *J Clin Invest* 49: 259
111. Verliver-Maldonado M, Eknoyan G (1980) Role of extracellular fluid volume expansion and diuretics in renal handling of phosphate. In: Massry SG, Fleisch H (eds.) *Renal handling of phosphate*. Plenum Medical Book Company, New York - London
112. Massry SG, Coburn JW, Chapman LW, Kleeman CR (1968) Role of serum Ca, parathyroid hormone, and NaCl infusion on renal Ca and Na clearances. *Am J Physiol* 214: 1403
113. Massry SG, Kleeman CR (1972) Calcium and magnesium excretion during acute rise in glomerular filtration rate. *J Lab Clin Med* 80: 654

114. Massry SG, Friedler RM, Coburn JW (1973) Excretion of phosphate and calcium (Physiology of their renal handling and relation to clinical medicine.) Arch Intern Med 131: 828
115. Mc Donald RH, Goldberg LJ, Mc Nay JL, Tuttle EP (1964) Effects of dopamine in man: Augmentation of sodium excretion, glomerular filtration rate, and renal plasma flow. J Clin Invest 43: 1116
116. Meier W (1980) Veränderungen des Plasmavolumens und des Zinkgehaltes während und nach Mittelohreingriffen. Dissertation, München
117. Meyer MB, Mc Nay JL, Goldberg LJ (1967) Effects of dopamine on renal function and hemodynamics in the dog. J Pharmac Exp Ther 156: 186
118. Miles DS, Sawka MN, Glaser RM, Petrofsky JS (1983) Plasma volume shifts during progressive arm and leg exercise. J Appl Physiol 54: 491
119. Mizoguchi H, Dzau VJ, Siwek LG, Barger AC (1983) Effect of intrarenal administration of dopamine on renin release in conscious dogs. Am J Physiol 244: H 39
120. Morey ER, Kenny AD (1964) Effects of catecholamines on urinary calcium and phosphorus in intact and parathyroidectomized rats. Endocrinology 75: 78
121. Morgunov N, Baines AD (1981) Renal nerves and catecholamine excretion. Am J Physiol 240: F 75

122. Moss NG (1982) Renal function and renal afferent and efferent nerve activity. *Am J Physiol* 243:F425
123. Mostellar ME, Tuttle E (1964) Effects of alkalosis on plasma concentration and urinary excretion of inorganic phosphate in man. *J Clin Invest* 43: 138
124. Muldowney FP, Freaney R, Moloney MF (1982) Importance of dietary sodium in the hypercalciuria syndrome. *Kidney Int* 22: 292
125. Navayanan S, Appleton HD (1980) Creatinine: A Review. *Clin Chem* 28: 1119
126. Newman JH, Neff TA, Ziporin P (1977) Acute respiratory failure associated with hypophosphatemia. *N Engl J Med* 296: 1101
127. Nielsen MH, Nielsen NC (1962) Spectrophotometric determination of Evans Blue dye in plasma with individual correction for blank density by a modified Gaebler's method. *Scand J Clin Lab Invest* 14: 605
128. Oates NS, Ball SG, Perkins CM, Lee MR (1979) Plasma and urine dopamine in man given sodium chloride in the diet. *Clin Sci* 56: 261
129. O'Connor LR, Wheeler WS, Bethune JE (1977) Effect of hypophosphatemia on myocardial performance in man. *N Engl J Med* 297: 901
130. Orme MLE, Breckenridge A, Dollery CT (1973) The effects of long term administration of dopamine on renal function in hypertensive patients. *Eur J Clin Pharmacol* 6: 150

131. Oster P, Rieben FW, Schmidt-Gayk H, Schlierf G (1977) Lähmungen bei Hypophosphataemie. Dtsch Med Wschr 102: 1422
132. Paillard F, Ardaillon R, Malendin H, Fillastre JP, Prier S (1972) Renal effects of salmon calcitonin in man. J Lab Clin Med 80: 200
133. Parfitt AM, Kleerekoper M (1980) The divalent ion homeostatic system - physiology and metabolism of calcium, phosphorus, magnesium, and bone. In: Maxwell MH, Kleemann CR (eds.) Clinical disorders of fluid and electrolyte metabolism. Mc Graw-Hill Book Company, New York
134. Parvik MH, Gyntelberg F (1973) Transcapillary escape rate of albumin and plasma volume in essential hypertension. Circ Res 32: 643
135. Pasternack A, Kuhlback B (1971) Diurnal variations of serum and urine creatine and creatinine. Scand J Clin Lab Invest 27: 1
136. Pelayo JC, Fildes RD, Eisner GM, Jose PA (1983) Effects of dopamine blockade on renal sodium excretion. Am J Physiol 245: F 247
137. Peschl L (1978) Klinische und experimentelle Untersuchungen über die Wirkung von Dopamin auf die Haemodynamik und Funktion von Niere und Leber. Wien Klin Wochenschr 90, Heft 9, Supplementum 86
138. Pitts RF (1974) Physiology of the kidney and body fluids. Year Book Medical Publishers, Chicago

139. Rector FC, Sellman JC, Martinez-Maldonado M, Seldin DW (1967) The mechanism of suppression of proximal tubular reabsorption by saline infusions. *J Clin Invest* 46: 47
140. Ritz E, Kreusser W, Bommer J (1980) Effects of hormones other than parathyroid hormones on renal handling of phosphate. In: Massry SG, Fleisch H (eds.) *Renal handling of phosphate*. Plenum Medical Book Company, New York - London
141. Roberts KE, Pitts RF (1953) The effects of cortisone and desoxycorticosterone on the renal tubular reabsorption of phosphate and the excretion of titratable acid and potassium in dogs. *Endocrinology* 52: 324
142. Rosa RM, Silva P, Young JB, Landsberg L, Brown RS, Rowe JW, Epstein FH (1980) Adrenergic modulation of extrarenal potassium disposal. *N Engl J Med* 302: 431
143. Rowe JW, Andres R, Tobin JD, Norris AD, Shock NW (1976) Age-adjusted standards for creatinine clearance. *Ann Int Med* 84: 567
144. Rowlands BJ, Giddings AEB (1976) Postoperative hypophosphataemia. *Lancet* II: 1077
145. Schied U (1981) Veränderungen des Wasser- und Elektrolythaushalts und der Nierenfunktion bei Patienten nach schwerem Trauma. Dissertation, München

146. Schneider EG, Strandhoy JW, Willis LR, Knox FG (1973) Relationship between proximal sodium reabsorption and excretion of calcium, magnesium and phosphate. *Kidney Int* 4: 369
147. Schrier RW, Berl T, Harbottle JA, Mc Donald KM (1975) Catecholamines and renal water excretion. *Nephron* 15: 186
148. Schrier RW, Berl T, Anderson RJ (1979) Osmotic and nonosmotic control of vasopressin release. *Am J Physiol* 236: F 321
149. Silvis SE, Paragas PD (1972) Paresthesias, weakness, seizures, and hypophosphatemia in patients receiving hyperalimentation. *Gastroenterology* 62: 513
150. Sirota JH, Baldwin DS, Villarreal H (1950) Diurnal variations of renal function in man. *J Clin Invest* 29: 187
151. Suki WN (1979) Calcium transport in the nephron. *Am J Physiol* 237: F₁
152. Suki WN, Rouse D, Ng RCK, Kokko JP (1980) Calcium transport in the thick ascending limb of Henle. *J Clin Invest* 66: 1004
153. Sutton RAL (1983) Disorders of renal calcium excretion. *Kidney Int* 23: 665

154. Szyfelbein SK, Drop LJ, Martyn JAJ (1981) Persistent ionized hypocalcemia in patients during resuscitation and recovery phases of body burns. *Crit Care Med* 9:454
155. Tarazi RC, Frohlich ED; Dustan HP (1968) Plasma volume in men with essential hypertension. *N Engl J Med* 278: 762
156. Travis SF, Sugarman HJ, Ruberg RL, Dudrick SJ, Delvorio-Papadopoulos M, Miller LD, Oski FA (1971) Alterations of red-cell glycolytic intermediates and oxygen transport as a consequence of hypophosphatemia in patients receiving intravenous hyperalimentation. *N Engl J Med* 285: 763
157. Turner ST, Kiebzak GM, Dousa TP (1982) Mechanism of glyccorticoid effect on renal transport of phosphate. *Am J Physiol* 243: C 227
158. Turner WJ, Cohn S (1975) Total body potassium and 24-h creatinine excretion in healthy males. *Clin Pharmacol Ther* 18: 405
159. Vane DW, Weber TR, Careskey J, Grosfeld JL (1982) Systemic and renal effects of dopamine in the infant pig. *J Surg Res* 32: 477
160. Vlachoyannis J, Weismüller G, Schoeppe W (1976) Effects of dopamine on kidney function and on the adeny cyclase phosphodiesterase system in man. *Eur J Clin Invest* 6: 131

161. Walker DA, Davies SJ, Siddle K, Woodhead JS (1977) Control of renal tubular phosphate reabsorption by parathyroid hormone in man. Clin Sci Mol Med 53:431
162. Walser M (1961) Calcium clearance as a function of sodium clearance in the dog. Am J Physiol 200: 1099
163. Walton RJ, Bijvoet OLM (1975) Nomogram for derivation of renal threshold phosphate concentration. Lancet II: 309
164. Watson JF (1966) Effect of saline loading on sodium reabsorption in the dog proximal tubule. Am J Physiol 210: 781
165. Weintraub MI (1976) Hypophosphatemia mimicking acute Guillain-Barré-Strohl Syndrome. A complication of parenteral hyperalimentation. J Am Med Assoc 235:1040
166. Wesson LG (1964) Electrolyte excretion in relation to diurnal cycles of renal function. Medicine 43
167. Yawata Y, Hebbel RP, Silvis S, Howe R, Jacob H (1974) Blood cell abnormalities complicating the hypophosphatemia of hyperalimentation: erythrocyte and platelet ATP deficiency associated with hemolytic anemia and bleeding in hyperalimented dogs. J Lab Clin Med 84: 643
168. Zalups RK, Knox FG (1983) Calcitonin decreases the renal tubular capacity for phosphate reabsorption. Am J Physiol 245: F 345

Lebenslauf

Richard Rötzer

Ich wurde am 6. Mai 1952 als Sohn des Malermeisters Franz Rötzer und seiner Ehefrau Anna Rötzer, geb. Böck, in München geboren.

Von 1958 bis 1963 besuchte ich dort die Pestalozzi-Volksschule und 1963/64 das Oskar-von-Miller-Gymnasium. 1964 wechselte ich auf das Humanistische Gymnasium in St. Ottilien und schließlich 1965 auf das Maximilians-gymnasium in München, wo ich am 8. Juni 1973 mein Abitur ablegte.

Im Anschluß daran leistete ich bis Ende 1974 im Krankenhaus rechts der Isar meinen Zivildienst ab.

Im Wintersemester 1974/75 begann ich mein Hochschulstudium an der Ludwig-Maximilians-Universität in den Fächern Geschichte und Politische Wissenschaften.

Im Sommer 1979 nahm ich das Studium der Humanmedizin auf, das ich im April/Mai 1985 mit dem Dritten Abschnitt der Ärztlichen Prüfung abschloß.

